

Stanowisko grupy ekspertów dotyczące zastosowania stentów oraz balonów uwalniających leki antyproliferacyjne u pacjentów z chorobą wieńcową przyjęte przez Asocjację Interwencji Sercowo-Naczyniowych i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Current status of drug-eluting stents and drug-eluting balloons in patients with stable coronary artery disease — an expert consensus document of the Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions and Polish Cardiac Society

Adam Witkowski¹, Maksymilian P. Opolski¹, Dariusz Dudek², Maciej Lesiak³, Jacek Legutko²,
Wojciech Wojakowski⁴, Andrzej Ochała⁴, Paweł Maciejewski⁵, Tomasz Deptuch¹,
Aleksander Araszkiewicz³, Dariusz Ciećwierz⁶
Recenzenci z ramienia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: Robert Gil⁷, Stefan Grajek³, Lech Polonowski⁸

¹Instytut Kardiologii, Warszawa; ²Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków; ³Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań; ⁴Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice; ⁵Szpital Grochowski, Warszawa; ⁶Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk; ⁷Centralny Szpital MSWiA, Warszawa; ⁸Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Streszczenie

Mimo istotnego postępu w zmniejszeniu częstości restenozy i ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych przez stenty uwalniające leki antyproliferacyjne (DES, *drug eluting stents*) istnieją sprzeczne dane dotyczące podwyższonego ryzyka występowania późnej zakrzepicy w DES w porównaniu ze stentami metalowymi. Z pewnością wynika to z różnej skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych rodzajów DES, których liczba systematycznie się zwiększa. Ponadto ostatnio obserwuje się stopniowe zwiększenie dostępności DES, które nie osiągnęły pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach randomizowanych. Z tego powodu w przypadku DES nie można mówić o efekcie klasy. Niniejsze stanowisko stanowi analizę 110 randomizowanych badań klinicznych poświęconych DES, przeprowadzonych wśród 72 305 chorych. Cele niniejszego opracowania to usystematyzowanie wiedzy o DES oraz ocena wskazań do ich implantacji w różnych sytuacjach klinicznych.

Słowa kluczowe: stenty uwalniające leki antyproliferacyjne, balony uwalniające leki antyproliferacyjne, randomizowane badania kliniczne

Abstract

Despite a dramatic reduction in restenosis and target vessel revascularisation rates by drug eluting stents (DES), conflicting concerns have been raised over the risk for late DES thrombosis when compared to bare metal stents. Certainly, the heterogeneity of DES results from the introduction of a great variety of new DES types with diverse efficacy and safety parameters. Furthermore, we observe a steady increase in DES availability without parallel and robust data from randomised clinical trials. Thus, the postulated class effect of DES should be regarded as nonobligatory. This article is based on 110 randomised DES trials performed on 72 305 patients. Current status of DES and guidelines for DES implantation in various clinical scenarios were discussed.

Key words: drug eluting stents, drug eluting balloons, randomised clinical trials

Kardiol Pol 2011; 69, supl. I: 1–36

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski, Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel: +48 22 343 42 72, faks: +48 22 613 38 19, e-mail: witkowski@hbz.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

1. WSTĘP

Stosowanie stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (DES, *drug eluting stents*) istotnie zmniejszyło częstość występowania restenozy i ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych, przyczyniając się do poprawy jakości życia pacjentów z chorobą wieńcową [1–5]. Mimo to istnieją sprzeczne dane na temat bezpieczeństwa DES dotyczące możliwości częstszego występowania późnej zakrzepicy w stencie w porównaniu ze stentami metalowymi (BMS, *bare metal stents*) [6–8]. Z pewnością wynika to z różnej skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych rodzajów DES, których liczba systematycznie się zwiększa [9]. W związku z tym samo spełnienie dyrektyw zgodności *Conformité Européenne* (CE) bez wyników randomizowanych badań klinicznych nie gwarantuje porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa dla nowych rodzajów DES [10]. Z powodu dużej różnorodności dostępnych na rynku polskim DES oraz związanych z tym wątpliwości lekarzy i pacjentów co do ich wyboru Asocjacja Interwencji Sercowo-Naczyniowych (AISN) i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne postanowiły przedstawić swoje stanowisko dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa DES. Niniejsze opracowanie stanowi analizę 110 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych na 72 305 chorych. Celem dokumentu jest podsumowanie i uzupełnienie aktualnego stanu wiedzy o DES zarówno wśród kardiologów interwencyjnych, jak i lekarzy pierwszego kontaktu. Ponadto dokonano przeglądu dostępnych w Polsce balonów uwalniających leki antyproliferacyjne (DEB, *drug eluting balloons*).

2. METODYKA

2.1. Wybór badań klinicznych

Niniejszą analizę oparto przede wszystkim na wynikach największych randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych poświęconych DES. Literaturę wyszukano za pośrednictwem Medline. Ponadto uwzględniono referaty zaprezentowane podczas dużych kongresów kardiologicznych (do *American Heart Association* w listopadzie 2010 roku włącznie).

2.2. Ocena dowodów

Amerykańskie i Europejskie (w tym Polskie) Towarzystwa Kardiologiczne zalecają stosowanie poziomu wiarygodności dowodów A, B i C podczas opracowywania wytycznych postępowania [11, 12]. System ten opiera się na przyznaniu poziomu wiarygodności dowodów A dla co najmniej 2 dużych randomizowanych badań klinicznych i poziomu wiarygodności B już dla pojedynczego badania randomizowanego lub kilku dużych badań nierandomizowanych. W przypadku DES z dużą liczbą randomizowanych badań klinicznych dla większości ze stentów nie można przeprowadzić rekomendowanego systemu oceny dowodów [10]. Z tego powodu przedstawiona analiza skuteczności DES opiera się głównie na ocenie pierwszorzędowych punktów końcowych. Wykorzystanie randomizowanych badań klinicznych umożliwia uzyskanie

odpowiedniej mocy statystycznej i tym samym wymaganej liczby pacjentów dla wybranego punktu końcowego. Szczególne znaczenie miały badania z pierwszorzędowym klinicznym punktem końcowym, ponieważ tylko one mają wystarczającą moc statystyczną do oceny skuteczności DES w warunkach klinicznych i stanowią racjonalną przesłankę dla medycyny opartej na faktach. W przypadku pierwszorzędowego zastępczego punktu końcowego (np. wyniki pomiarów angiograficznych lub ultrasonografii wewnątrzwieńcowej) wnioski dotyczące przebiegu klinicznego są niedostateczne (nawet przy spełnieniu istotności statystycznej $p < 0,05$). W związku z tym autorzy niniejszej pracy proponują następujące poziomy wiarygodności dowodów dla DES:

- **wysoki poziom wiarygodności dowodów dla DES:** co najmniej 1 randomizowane badanie kliniczne z pierwszorzędowym klinicznym punktem końcowym, który został osiągnięty;
- **umiarkowany poziom wiarygodności dowodów dla DES:** co najmniej 1 randomizowane badanie kliniczne z pierwszorzędowym zastępczym punktem końcowym, który został osiągnięty.

Ponadto niezbędnymi warunkami rekomendacji AISN dla DES (lub DEB) są uzyskanie dyrektywy zgodności CE oraz jego dostępność w Polsce. Jednak niezależnie od posiadania CE stenty DES (lub DEB), które nie osiągnęły pierwszorzędowego punktu końcowego (klinicznego lub zastępczego), nie są zalecane. Wyniki samych rejestrów bez przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych również nie wystarczają do uzyskania rekomendacji AISN.

2.3. Parametry skuteczności i bezpieczeństwa

Za najważniejszy kliniczny parametr skuteczności DES uznano ponowną rewaskularyzację tego samego naczynia (TVR, *target vessel revascularisation*). W przeciwieństwie do pomiarów angiograficznych TVR jest jedynym parametrem odzwierciedlającym rzeczywiste wskazania kliniczne do ponownej rewaskularyzacji całego obszaru naczynia — przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) lub operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*). Z kolei za najważniejszy zastępczy parametr skuteczności DES uznano określony angiograficznie stopień późnej utraty światła (LLL, *late lumen loss*) w stencie, który odpowiada hiperplazji błony wewnętrznej i pośrednio wiąże się z częstością nawrotu zwężenia (restenozy). Do jego niewątpliwych zalet należą duża odtwarzalność wyników i niezależność pomiaru od średnicy naczynia. Jednak kwestionuje się znaczenie kliniczne parametrów angiograficznych (uzyskiwanych najczęściej po 6–9 miesiącach od pierwotnego zabiegu) i ich wpływ na rokowanie odległe pacjentów [13, 14]. Ponadto postulowany w wielu badaniach klinicznych związek między TVR a utratą światła w stencie może być mylący i wynika z wykonywania ponownej rewaskularyzacji je-

Tabela 1. Randomizowane badania kliniczne zanalizowane w oficjalnym stanowisku Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych (AISN): 107 badań obejmujących 72 066 pacjentów ze stentami uwalniającymi leki antyproliferacyjne oraz 3 badania w grupie 239 pacjentów z balonami uwalniającymi leki antyproliferacyjne

Stanowisko AISN	
Łączna liczba pacjentów	72 305
Łączna liczba randomizowanych badań klinicznych:	110
Badania w stabilnej chorobie wieńcowej (zwężenia <i>de novo</i>)	66 (27 BMS v. DES; 39 DES v. DES)
Badania w restenozie	10 (7 DES, 3 DEB)
Badania w STEMI	14
Badania w rozwidleniach (bifurkacjach)	6
Badania w zwężeniu pnia lewej tętnicy wieńcowej	4
Badania w tętnicach przewlekłe niedrożnych	4
Badania w pomostach naczyniowych	2
Badania w chorobie wielonaczyniowej	2
Badania w cukrzycy	10

DES (*drug eluting stents*) — stenty uwalniające leki; DEB (*drug eluting balloons*) — balony uwalniające leki; BMS (*bare metal stents*) — stenty metalowe; STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

dynie na podstawie obrazu kontrolnej koronarografii przy niewystępowaniu objawów klinicznych i/lub udokumentowanego niedokrwienia w badaniu czynnościowym [10, 15, 16]. Dlatego idealnie zaprojektowane randomizowane badanie kliniczne nie powinno zakładać wykonywania kontrolnej koronarografii przed osiągnięciem pierwszorzędowego klinicznego punktu końcowego (tak jak np. w badaniach COSTAR-II [17, 18] lub RESOLUTE-AC [19]).

Do najważniejszych parametrów bezpieczeństwa DES należą: śmiertelność całkowita (w tym zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych), zawał serca (zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*), zawał serca bez uniesienia ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*)), niestabilna choroba wieńcowa oraz zakrzepica w stencie. Należy pamiętać, że konieczność ponownej rewaskularyzacji naczynia po implantacji stentu (ponowne PCI lub CABG) może wynikać zarówno z parametrów skuteczności (restenoza), jak i bezpieczeństwa (zakrzepica w stencie, zawał serca) DES. Podobnie definiowane w badaniach klinicznych niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, *major adverse cardiac events*) stanowią wypadkową parametrów skuteczności i bezpieczeństwa DES.

3. WYNIKI

Łącznie przeanalizowano 110 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych wśród 72 305 chorych (tab. 1). Większość z nich obejmowała badania poświęcone skuteczności DES — w 6 badaniach porównywano różne strategie implantacji DES w przypadku obecności zwężeń na rozwidleniach tętnic wieńcowych. Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych z pierwszorzędowym punktem

końcowym bezpieczeństwa autorzy powołują się na dostępne metaanalizy i rejestry oceniające parametry bezpieczeństwa DES.

3.1. Skuteczność

3.1.a. Przeważnie stabilna choroba wieńcowa — zwężenia *de novo* w tętnicach natywnych

Porównanie DES ze stentami metalowymi

W tabeli 2 uwzględniono 27 randomizowanych badań klinicznych (13 940 chorych) porównujących DES z BMS pod względem parametrów skuteczności. Najczęściej w badaniach oceniano stenty oparte na tej samej platformie konstrukcyjnej. Poniżej przedstawiono zestawienie poszczególnych badań klinicznych: BASKET [20], BASKET-PROVE [21], C-SIRIUS [22], Cypher/BeStent [23], CHREDIT [24], DELIVER-I [25], DESSERT [26], DIABETES [27], ENDEAVOR-II [28], E-SIRIUS [29], JUPITER-II [30], PAINT [31], PRISON II [32], RAVEL [33], RIGA-LM [34], SCANDSTENT [35], SCORE [36], SCORPIUS [37], SES-SMART [38], SIRIUS [39], SPIRIT-I [40], STEALTH-I [41], TAXUS-I [42], TAXUS-II [43], TAXUS-IV [44], TAXUS-V [45], TAXUS-VI [46].

W metaanalizie większości randomizowanych badań klinicznych, poświęconych ocenie skuteczności DES v. BMS, wykazano podobną częstość wszystkich zgonów, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i niezakończony zgonem zawału serca, przy istotnym zmniejszeniu częstości ponownej TVR w grupie DES. Z kolei po włączeniu do metaanalizy badań obserwacyjnych i rejestrów zaobserwowano istotne zmniejszenie liczby zgonów i zawałów serca w przypadku DES [47].

Tabela 2. Randomizowane badania kliniczne, porównujące stenty uwalniające leki antyproliferacyjne ze stentami metalowymi pod względem parametrów skuteczności u chorych ze stabilną chorobą wieńcową i zwężeniami *de novo* w tętnicach natywnych. Większość badań zaprojektowano jako analizę większej skuteczności (*superiority design*). Spośród zanalizowanych 27 badań klinicznych 11 miało pierwszorzędkowy kliniczny punkt końcowy, który osiągnięto w 7 przypadkach. W badaniu BASKET oceniano efektywność kosztów, a nie parametry skuteczności i bezpieczeństwa DES. Do badań DESSERT, DIABETES i SCORPIUS włączono jedynie chorych na cukrzycę. Za kryterium włączenia do badania CHREDIT uznano chorobę wielonaczyniową z wymaganą przeskórną angioplastyką wieńcową wielu naczyń. Badanie PRISON-II jako jedyne porównywało chorych z przewlekłe niedrożnymi tętnicami wieńcowymi. W badaniu RIGA porównywano chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. Badania SCANDSTENT i TAXUS-VI zaprojektowano do oceny skuteczności DES odpowiednio w zmianach złożonych i długich zwężeniach. W badaniu BASKET-PROVE oceniano skuteczność i bezpieczeństwo DES w tętnicach wieńcowych o dużej średnicy (≥ 3 mm), natomiast w badaniu SES-SMART — w tętnicach o małej średnicy

Badanie	Rodzaj testu	Platforma stentu	Substancja czynna/ /nośnik	Pierwso-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (kontrola/ /DES)	Średnica naczyń [mm] (kontrola/ /DES)	Długość zwężenia [mm] (kontrola/ /DES)	Utrata światła w stencie [mm] (kontrola/ /DES)	TVR (%) (kontrola/ /DES)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (kontrola/ /DES)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
BASKET	Efektywność kosztów	Vision v. Cypher/ /Taxus	Sirolimus, Paklitaksel/ /Polimer	Kliniczny (efektywność kosztów jako MACE)	6 miesięcy	281/264;281	Brak danych	32/36;33	Brak danych	7,8/4,6(3,0; 6,0)	12,1/7,2*	Tak
BASKET-PROVE	Brak danych	Vision v. Cypher/ /Xience-V (Promus)	Sirolimus, Everolimus/ /Polimer	Kliniczny (TVF)	2 lata	765/775;774	Brak danych (≥ 3 mm) ^b	31,1/ /30; 31,1 ^c	Niedotyczy	8,9/3,7; 3,1*	4,8/2,6;3,2	Tak
C-SIRIUS	Bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ /Cypher	Sirolimus/ /Polimer	Zastępczy (MLD w stencie)	8 miesięcy	50/50	2,62/2,65	12,6/14,5	1,02/0,12*	18,0/4,0 ^a	1,49/2,46*	Tak
Cypher/ /BeStent	Bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ /Cypher	Sirolimus/ /Polimer	Zastępczy (restenoza w segmencie)	6 miesięcy	250/250	2,7/2,7	12,2/13,0	0,94/0,14*	18,8/7,2*	25,5/8,3*	Tak
CHREDIT	Nieokreślony	Taxus v. Driver + + Taxus	Paklitaksel/ /Polimer	Kliniczny (efektywność kosztów jako MACE)	1 rok i 2 lata	134/133	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	RR: 1 rok 0,32*; 2 lata 0,37*	Brak danych
DELIVER-I	Bardziej skuteczny	Multilink-Penta/ /Achieve	Paklitaksel/ /Bez Polimeru	Kliniczny (TVF)	9 miesięcy	519/522	2,77/2,85	11,1/11,7	0,98/0,81*	11,38,1 ^a	14,5/11,9	Nie
DESSERT	Bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ /Cypher	Sirolimus/ /Polimer	Zastępczy (utrata światła w stencie)	8 miesięcy	75/75	2,67/2,65	15,1/14,7	0,96/0,14*	30/7,4*	0,96/0,14*	Tak

Badanie	Rodzaj testu	Platforma stentu	Substancja czynna/ nośnik	Pierwotny punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (kontrola/DES)	Średnica naczyń [mm] (kontrola/DES)	Długość zwężenia [mm] (kontrola/DES)	Utrata światła w stencie [mm] (kontrola/DES)	TVR (%) (kontrola/DES)	Wynik pierwszorzędowego punktu końcowego (kontrola/DES)	Osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego
DIABETES	Bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polimer	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	9 miesięcy	80/80	2,35/2,33	15,3/14,6	0,61/0,10*	31,3/7,3 ^{aa}	0,47/0,06*	Tak
ENDEAVOR-II	Bardziej skuteczny	Driver/ Endeavor	Zotarolimus/ Fosforylocholina	Kliniczny (TVF)	9 miesięcy	599/598	2,76/2,74	14,4/14,1	1,03/0,61*	12,5/5,6*	15,1/7,9*	Tak
E-SIRIUS	Bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polimer	Zastępczy (MLD w stencie)	8 miesięcy	177/175	2,51/2,60	15,1/14,9	1,05/0,20*	20,9/4,0 ^{aa}	1,33/2,22*	Tak
JUPITER-II	Bardziej skuteczny	Tecnic/ Carbostent/ Janus	Takrolimus/ Bez Polimeru	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	6 miesięcy	191/189	2,72/2,78	Brak danych	0,66/0,65	17,0/12,9	0,48/0,42	Nie
PAINT	Bardziej skuteczny	Matrix	2 DES: Infinitum-Paklitaksel/ Polimer, Supralimus-Sirolimus/ Polimer	Zastępczy (utrata światła w stencie)	9 miesięcy	99/113; 108	2,70/2,71; 2,72	12,4/12,7; 12,2	0,9/0,54*; 0,32*	12,7/4,5*; 4,6*	0,9/0,54*; 0,32*	Tak
PRISON II	Bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polimer	Zastępczy (restenoza w segmencie)	6 miesięcy	100/100	2,60/2,53	16,3/16,0	1,09/0,05*	22/8*	41/11*	Tak
RAVEL	Bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polimer	Zastępczy (utrata światła w stencie)	6 miesięcy	118/120	2,64/2,60	9,61/9,56	0,8/-0,01*	22,9/0 ^{aa}	0,8/-0,01*	Tak
RIGA-LM	Bardziej skuteczny	Express/Taxus	Paklitaksel/ Polimer	Zastępczy (redukcja objętości światła w IVUS%)	6 miesięcy	50/53	3,13/3,38	11,5/11,6	0,60/0,22*	16,0/2,0 ^{aa}	25,2/16,6*	Brak danych
SCANDSTENT	Bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polimer	Zastępczy (MLD)	6 miesięcy	159/163	2,87/2,86	17,2/18,8	1,01/0,02*	29,3/2,5 ^{aa}	1,65/2,48*	Tak

cd. →

Tabela 2 cd.

Badanie	Rodzaj testu	Platforma stentu	Substancja czynna/ nośnik	Pierwzorzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwzorzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (kontrola/DES)	Średnica naczyń [mm] (kontrola/DES)	Długość zwężenia [mm] (kontrola/DES)	Utrata światła w stencie [mm] (kontrola/DES)	TVR (%) (kontrola/DES)	Wynik pierwzorzędowego punktu końcowego (kontrola/DES)	Osiągnięcie pierwzorzędowego punktu końcowego
SCORE	Bardziej skuteczny	QueST, inne BMS	QuaDDS/ Polimer	Kliniczny (TVR)	6 miesięcy	140/126	3,00/2,91	12,0/11,7	1,08/0,34*	12,9/11,9	12,9/11,9	Nie
SCORPIUS	Nieokreślony	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polimer	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	8 miesięcy	102/98	Brak danych	Brak danych	0,74/0,18*	21,1/5,3 ^a	0,74/0,18*	Tak
SES-SMART	Bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polimer	Zastępczy (restenoza w segmencie)	8 miesięcy	128/129	2,17/2,22	10,7/13,0	0,9/0,16*	21,1/7 ^a	53,1/9,8*	Tak
SIRIUS	Bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	Sirolimus/ Polimer	Kliniczny (TVF)	9 miesięcy	525/533	2,81/2,78	14,4/14,4	1,0/0,17*	19,2/6,4*	21,0/8,6*	Tak
SPIRIT-I	Bardziej skuteczny	MLVision/ Xience-V (Promus)	Everolimus/ Polimer	Zastępczy (utrata światła w stencie)	6 miesięcy	29/27	2,71/2,61	10,9/10,1	0,87/0,10*	21,5/3,8*	0,87/0,10*	Tak
STEALTH-II	Bardziej skuteczny	S-Stent/ BioMatrix	Biolimus A9/ PLA Polimer	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	6 miesięcy	40/80	2,97/2,95	13,8/15,4	0,74/0,26*	0/1,3	0,40/0,14*	Tak
TAXUS-I	Bardziej skuteczny	NIRx-Conformer/ Taxus	Paklitaksel/ Polimer	Kliniczny (MACE)	1 miesiąc	30/31	2,94/2,99	11,9/10,7	0,71/0,36* (6 miesięcy)	10/3 (12 miesięcy)	0/0	Niedotyczy (brak MACE)
TAXUS-II	Bardziej skuteczny	NIRx-Conformer/ Taxus	Paklitaksel/ Polimer	Zastępczy (redukcja objętości światła w IVUS%)	6 miesięcy	136/131 (SR); 134/135 (MR)	2,82/2,8 (SR); 2,72/2,7 (MR)	10,5/10,6 (SR); 10,7/10,2 (MR)	0,79/0,31* (SR); 0,77/0,30* (MR)	14,3/7,7 (SR); 17,7/6,2* (MR)	23,2/7,8* (SR); 20,5/7,8* (MR)	Tak
TAXUS-IV	Bardziej skuteczny	Express/ Taxus	Paklitaksel/ Polimer	Kliniczny (TVR)	9 miesięcy	652/662	2,75/2,75	13,4/13,4	0,92/0,39*	12,0/4,7*	12,0/4,7*	Tak
TAXUS-V	Bardziej skuteczny	Express/ Taxus	Paklitaksel/ Polimer	Kliniczny (TVR)	9 miesięcy	579/577	2,69/2,68	17,2/17,3	0,90/0,49*	17,3/12,1*	17,3/12,1*	Tak
TAXUS-VI	Bardziej skuteczny	Express/ Taxus	Paklitaksel/ Polimer	Kliniczny (TVR)	9 miesięcy	227/219	2,77/2,81	20,3/20,9	0,99/0,39*	19,4/9,1*	19,4/9,1*	Tak

*Podano wartość dla TLR, gdy nieznane TVR; *Podano średnicę stentu, gdy nieznana średnica odcinka referencyjnego naczyń; *Podano długość stentu, gdy nieznana długość zwężenia; *p < 0,05; BMS (bare metal stents) — stenty metalowe; DES (drug eluting stents) — stenty uwalniane leki; IVUS (intravascular ultrasound) — echo wewnątrznaczyniowe; MACE (major adverse cardiac events) — duże niekorzystne zdarzenia sercowe; MLD (minimal lumen diameter) — minimalna średnica światła naczyń; MR (moderate release) — umiarkowane uwalnianie leku; PCI (percutaneous coronary intervention) — przeszłoma angioplastyka wieńcowa; SR (slow release) — powolne uwalnianie leku; TLR (target lesion revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja w obrębie implantowanego stentu; TVF (target vessel failure) — ponowna rewaskularyzacja lub wystąpienie zawału serca w obrębie tego samego naczyń; TVR (target vessel revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczyń

Stanowisko 1 Grupy Ekspertów AISN

W badaniach porównujących DES z BMS u chorych ze stabilną chorobą wieńcową i zwężeniami *de novo* w tętnicach natywnych pierwszorzędowe punkty końcowe osiągnięto dla stentów BioMatrix Flex, Cypher, Endeavor, Taxus Express i Xience V/Promus. Ponadto zastosowanie DES w tej grupie chorych wiązało się z istotnym zmniejszeniem TVR przy takiej samej częstości występowania zgonów sercowo-naczyniowych i niezakończonych zgonem zawału serca w porównaniu z BMS. Podsumowując, u chorych ze stabilną chorobą wieńcową i zwężeniami *de novo* w tętnicach natywnych AISN zaleca stosowanie DES o wysokim i umiarkowanym poziomie wiarygodności dowodów, z wyłączeniem względnych przeciwwskazań do zastosowania DES (patrz tab. 17).

Porównanie różnych rodzajów DES

W tabeli 3 przedstawiono 39 randomizowanych badań klinicznych (42 154 chorych), porównujących różne rodzaje DES. Poniżej zaprezentowano zestawienie badań klinicznych porównujących różne rodzaje DES:

- Cypherv. Taxus: ISAR-DIABETES [48], ISAR-SMART-3 [49], LONG-DES-II [50], REALITY [51], SIRTAX [52], SORT OUT II [53], CHINA-2 [54], PISA-LAD [55], ABSOLUTE [56];
- Endeavor v. DES: ENDEAVOR-III [57], ENDEAVOR-IV [58], ISAR-TEST-2 [59], SORT OUT III [60], ZEST [61];
- Xience V/Promus v. DES: SPIRIT-II [62], SPIRIT-III [63], SPIRIT-IV [64], SPIRIT-V Diabetic RCT [65], COMPARE [66], EXCELLENT [67], SORT OUT IV [68];
- inne DES: ABSOLUTE [69], CiloTax [70], BIOFREEDOM [71], COSTAR-II [18], GENESIS [72], ISAR-PEACE [73], ISAR-TEST [74], ISAR-TEST-3 [75], ISAR-TEST-4 [76], ISAR-TEST-5 [77], LEADERS [78], NEVO RES-I [79], NOBORI-I Faza 1 [80], NOBORI-I Faza 2 [81], NOBORI Japan [82], RESOLUTE-AC [83], TRIAS HR [84], ZOMAXX-I [85], ZOMAXX-II [86].

Należy również wspomnieć o wynikach nierandomizowanego badania LESSON I, w którym mimo braku osiągnięcia pierwszorzędowego klinicznego punktu końcowego po raz pierwszy udowodniono przewagę stentu uwalniającego everolimus (Xience V) nad sirolimusem (Cypher) pod względem częstości występowania zawału serca i zakrzepicy w stencie po 3 latach obserwacji [87].

Stanowisko 2 Grupy Ekspertów AISN

W badaniach porównujących różne rodzaje DES u chorych ze stabilną chorobą wieńcową i zwężeniami *de novo* w tętnicach natywnych pierwszorzę-

dowe punkty końcowe osiągnięto dla stentów BioFreedom, BioMatrix Flex, Cilotax, Cypher, Endeavor, Nevo, Nobori, Resolute, Taxus Liberté, Xience V/Promus i Yukon. Ponieważ dotychczas nie potwierdzono jednoznacznej przewagi żadnego DES w tej grupie chorych, o wyborze stentu powinny decydować poziom wiarygodności dowodów, posiadanie dyrektywy zgodności CE i dostępność na polskim rynku. Podsumowując, u chorych ze stabilną chorobą wieńcową i zwężeniami *de novo* w tętnicach natywnych AISN zaleca stosowanie DES o wysokim i umiarkowanym poziomie wiarygodności dowodów, które mają CE (patrz tab. 19).

3.1.b. Przeważnie stabilna choroba wieńcowa — restenoza w stencie**DES w leczeniu restenozy w stentach metalowych**

W tabeli 4 przedstawiono 5 randomizowanych badań klinicznych (1321 chorych), porównujących DES z brachyterapią lub balonami niepowlekanymi lekiem w leczeniu restenozy w stentach metalowych: BRADES [88], ISAR-DESIRE [89], RIBS-II [90], SISR [91], TAXUS-V ISR [92, 93].

DEB w leczeniu restenozy w stentach metalowych

Dotychczas przeprowadzono 3 randomizowane badania kliniczne wśród 239 chorych, oceniające skuteczność balonów uwalniających paklitaksel w leczeniu restenozy w stentach metalowych (tab. 5). Pod względem zastępczego punktu końcowego DEB okazały się skuteczniejsze zarówno od balonów niepowlekanym lekiem (PACCOCATH-ISR-I, PACCOCATH-ISR-II), jak i stentu powlekanego paklitakselem (PEPCAD-II-ISR) [94–96]. W badaniu PEPCAD III implantacja stentu kołbaltoowo-chromowego w połączeniu z DEB okazała się mniej skuteczna od stentu Cypher w zwężeniach *de novo* tętnic natywnych [97].

DES w leczeniu restenozy w DES

Dotychczas ogłoszono wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność DES w leczeniu restenozy w DES. Do badania ISAR-DESIRE 2 włączono 450 chorych z restenozą w DES (Cypher), randomizowanych do PCI z implantacją stentu Cypher lub Taxus. W obserwacji 6–9-miesięcznej nie zaobserwowano istotnych różnic w pierwszorzędowym zastępczym punkcie końcowym (oceniana angiograficznie LLL w stencie) pomiędzy porównywanymi DES [98]. Podobnie w badaniu CRISTAL zabieg PCI z implantacją DES (Cypher) okazał się tak samo skuteczny, jak angioplastyka balonowa pod względem pierwszorzędowego zastępczego punktu końcowego (LLL w stencie) ocenianego po 9–12 miesiącach [99].

Tabela 3. Randomizowane badania kliniczne, porównujące skuteczność różnych rodzajów stentów uwalniających leki antyproliferacyjne. Większość badanych chorych miała stabilną chorobę wieńcową i zwężenia *de novo* w tętnicach natywnych. Badania zaprojektowano przeważnie jako analizę nie mniejszej skuteczności (*noninferiority design*). Sposród zanalizowanych 39 badań klinicznych 17 zaplanowano jako badania z tętniczym punktem końcowym, który został osiągnięty jedynie w 11 przypadkach. Badania ABSOLUTE, GENESIS, ISAR-TEST-2, ISAR-TEST-3 i ZEST porównywały 3 rodzaje DES. Do badań COMPARE, LEADERS, RESOLUTE-AC, SORT OUT III, SORT OUT IV i ZEST włączono zróżnicowaną populację chorych (stabilna choroba wieńcowa, ostre zespoły wieńcowe, restenoza w stencie, zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, zwężenia w pomostach naczyniowych, tętnice przewlekłe niedrożne, cukrzyca). Badania ClioTax, GENESIS, ISAR-PEACE, ISAR-TEST-2 i ISAR-TEST-5 zaprojektowano dla oceny DES uwalniających 2 różne leki antyproliferacyjne („podwójne DES”). W badaniach BIOFREEDOM, ISAR-PEACE, ISAR-TEST, NEVO RES-I, NOBORI-I i TRIAS HR oceniano DES z bioresorbowalnym nośnikiem leku (polimerem). W badaniach EXCELLENT, LEADERS i SORT-OUT IV porównywano nowe stenty drugiej generacji (Xience-V/Promus, BioMatrix) ze stentem pierwszej generacji o najmniejszej późnej utracie światła w stencie (Cypher). Ze względu na wycofanie z rynku stentu CoStar badania ABSOLUTE i GENESIS przerwano przed osiągnięciem zaplanowanej liczby pacjentów. Przedwcześnie zakończono również badanie ZOMAXX-II

Badanie	Rodzaj testu	DES-1	DES-2	Pierwzrostowy punkt końcowy	Okres oceny pierwzrostowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (DES-1/DES-2)	Średnica naczyń [mm] (DES-1/DES-2)	Długość zwężenia [mm] (DES-1/DES-2)	Utrata światła w stencie [mm] (DES-1/DES-2)	TVR (%) (DES-1/DES-2)	Wynik pierwzrostowego punktu końcowego (DES-1/DES-2)	Osiągnięcie pierwzrostowego punktu końcowego
ABSOLUTE	Brak	3 DES: Cypher/Taxus/CoStar		Kliniczny (TLR)	6 miesięcy	120/119/120	2,74/2,67/ 2,62	26,9/29,1/ 28,4	Brak	5,0/5,9/ 14,2 ^{ka}	5,0/5,9/ 14,2 ^{ka}	Nieokreślony
BIOFREEDOM	Nie mniej skuteczny	BioFreedom Standard Dose/ /BioFreedom Low Dose/ /Taxus-Liberté		Zastępczy (utrata światła w stencie)	12 miesięcy	35/36/36	2,82/2,82/8	10,6/11,3/11,2	0,17/0,22/0,35*	1,8/10/5,5 ^a	0,17/0,22/0,35*	Tak
CHINA-2	Brak	Cypher	Taxus	Brak	6-8 miesięcy	210/206	3,15/3,18	18,7/19,3	0,09/0,13	4,5/5,6	Nieokreślony	Nieokreślony
ClioTax	Nie mniej skuteczny	ClioTax (Cilostazol + Paklitaksel)	Taxus-Liberté	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	8 miesięcy	55/56	3,0/3,1	15,2/16,2	0,19/0,58	5,5/5,4*	0,21/0,46*	Tak
COMPARE	Nie mniej skuteczny	Xience-V/Promus (Everolimus)	Taxus-Liberté	Kliniczny (MACE)	12 miesięcy	897/903	2,56/2,55	16,8/16,0	Brak	2,4/6,0*	6,2/9,1*	Tak
COSTAR-II	Nie mniej skuteczny	Taxus	CoStar	Kliniczny (MACE)	8 miesięcy	686/989	2,75/2,77	15,1/15,4	0,24/0,62*	4,3/8,1*	6,9/11,0*	Nie
ENDEAVOR-III	Nie mniej skuteczny	Endeavor	Cypher	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	8 miesięcy	323/113	2,75/2,79	15/15	0,60/0,15*	12,3/8,8	0,34/0,13*	Nie
ENDEAVOR-IV	Nie mniej skuteczny	Endeavor	Taxus	Kliniczny (TVF)	9 miesięcy	773/775	2,73/2,70	13,4/13,8	0,67/0,42*	5,4/4,9	6,6/7,2	Tak
EXCELLENT	Nie mniej skuteczny	Xience-V/Promus (Everolimus)	Cypher	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	9 miesięcy	1079/364	2,87/2,88	20,32/20,48	0,19/0,15	2,4/1,7	0,10/0,05*	Tak

Badanie	Rodzaj testu	DES-1	DES-2	Pierwso-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (DES-1/DES-2)	Średnica naczyń [mm] (DES-1/DES-2)	Długość zwężenia [mm] (DES-1/DES-2)	Utrata światła w stencie [mm] (DES-1/DES-2)	TVR (%) (DES-1/DES-2)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (DES-1/DES-2)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
GENESIS	Nie mniej skuteczny	3 DES: CoStar (Paklitaxel)/SymBio (Pimekrolimus + Paklitaxel)/Corio (Pimekrolimus)		Zastępczy (utrata światła w stencie)	6 miesięcy	49/97/100	2,82,9/2,8	14,4/13,8/14,9	0,58/0,96/1,4	2,0/14,4/35,0	0,58/0,96/1,4	Nie
ISAR-DIABETES	Nie mniej skuteczny	Cypher	Taxus	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	(ok. 6 miesięcy)	125/125	2,70/2,75	13,8/12,4	0,19/0,46*	6,4/12 ^a	0,43/0,67*	(Tak)
ISAR-PEACE	Bardziej skuteczny	Yukon/Sirolimus	Yukon/Sirolimus + Estradiol	Zastępczy (utrata światła w stencie)	6–8 miesięcy	250/252	2,78/2,77	12,6/13,5	0,51/0,52	13,2/14,3 ^a	0,51/0,52	Nie
ISAR-SMART-3	Nie mniej skuteczny	Cypher	Taxus	Zastępczy (utrata światła w stencie)	(ok. 6 miesięcy)	180/180	2,44/2,40	12,9/11,7	0,25/0,56*	6,6/14,7 ^a	0,25/0,56	(Tak)
ISAR-TEST	Nie mniej skuteczny	Yukon/Sirolimus	Taxus	Zastępczy (utrata światła w stencie)	9 miesięcy	225/225	2,72/2,73	12,6/12,9	0,48/0,48	9,3/9,3 ^a	0,48/0,48	Tak
ISAR-TEST-2	Nie mniej skuteczny	3 DES: Dual DES (Sirolimus + Probucol)/Cypher/Endeavor		Zastępczy (restenoza w segmencie)	6–8 miesięcy	333/335/339	2,69/2,75/2,71	14,0/14,8/14,7	0,23/0,24/0,58*	6,8/7,2/13,6 ^{ab}	11/12/19,3*	Tak
ISAR-TEST-3	Nie mniej skuteczny	3 DES (wszystkie Sirolimus): BioPoly-DES/Cypher/PolyFree-DES		Zastępczy (utrata światła w stencie)	6–8 miesięcy	202/202/201	2,74/2,75/2,75	13,9/14,6/14,3	0,17/0,23/0,47*	5,9/7,9/12,9 ^a	0,17/0,23/0,47*	(Tak)
ISAR-TEST-4	Nie mniej skuteczny	Sirolimus (Biodegrad. Polimer)	Cypher + Xience-V	Kliniczny (MACE)	12 miesięcy	1299/652 + 652	2,82,8	14,8/15,0	Brak	8,8/9,4 ^a	13,8/14,4*	Tak
ISAR-TEST-5	Nie mniej skuteczny	Dual DES (Sirolimus + Probucol)	Endeavor Resolute	Kliniczny (MACE)	12 miesięcy	2002/1000	2,78/2,80	16,4/16,9	Brak	10,3/10,0 ^a	13,1/13,1*	Tak

cd. →

Tabela 3 cd.

Badanie	Rodzaj testu	DES-1	DES-2	Pierwso-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (DES-1/DES-2)	Średnica naczyń [mm] (DES-1/DES-2)	Długość zwężenia [mm] (DES-1/DES-2)	Utrata światła w stenencie [mm] (DES-1/DES-2)	TVR (%) (DES-1/DES-2)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (DES-1/DES-2)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
LEADERS	Nie mniej skuteczny	S-Stent/BioMatrix (Biolimus A9)	Cypher	Kliniczny (MACE)	9 miesięcy	857/850	2,62,6	12,7/12,4	0,130,19	5,7/7,3	9,2/10,5*	Tak
LONG DES-II	Bardziej skuteczny	Cypher	Taxus	Zastępczy (restenoza w segmencie)	6 miesięcy	250/250	2,842,82	33,9/34,5	0,090,45*	3,2/7,6* (9 miesięcy)	3,3/14,6*	Tak
NEVO RES-I	Nie mniej skuteczny	Nevo	Taxus-Libenté	Zastępczy (utrata światła w stenencie)	6 miesięcy	202/192	Brak danych	Brak danych	0,130,36*	1,6/3,2*	0,130,36*	Tak
NOBORH Faza 1	Nie mniej skuteczny	S-Stent/Nobori (Biolimus A9)	Taxus Express	Zastępczy (utrata światła w stenencie)	9 miesięcy	85/55	2,7/2,7	11,4/11,0	0,150,32*	1,2/5,8	0,150,32*	Tak
NOBORH Faza 2	Nie mniej skuteczny	S-Stent/Nobori (Biolimus A9)	Taxus-Libenté	Zastępczy (utrata światła w stenencie)	9 miesięcy	153/90	2,7/2,7	10,6/10,8	0,110,32*	3,3/7,7	0,110,32*	Tak
NOBORI Japan	Nie mniej skuteczny	S-Stent/Nobori (Biolimus A9)	Cypher	Kliniczny (TVF)	9 miesięcy	194/132	3,0/3,0*	21,0/21,0*	0,12/0,14 (8 miesięcy)	0,5/3,9*	7,4/6,3	Tak
PISA-LAD	Bardziej skuteczny	Cypher	Taxus	Zastępczy (hiperplazja neointyny w IVUS%)	9 miesięcy	42/43	2,8/2,9	21,2/20,1	0,160,32*	2,4/2,3*	7,4/15,4*	Tak
REALITY	Bardziej skuteczny	Cypher	Taxus	Zastępczy (restenoza w segmencie)	8 miesięcy	684/669	2,4/2,4	17,0/17,3	0,090,31*	8,0/7,9	9,6/11,1	Nie
RESOLUTE-AC	Nie mniej skuteczny	Endeavor Resolute (Zotarolimus)	Xience-V /Promus (Everolimus)	Kliniczny (TLF)	12 miesięcy	1140/1152	2,6/2,6	11,9/12,1	0,27/0,19	4,9/4,8	8,2/8,3*	Tak
SIRTAX	Bardziej skuteczny	Cypher	Taxus	Kliniczny (MACE)	9 miesięcy	503/509	2,8/2,82	11,8/12,4	0,120,25*	6,0/9,2	6,2/10,8*	Tak

Badanie	Rodzaj testu	DES-1	DES-2	Pierwso-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (DES-1/DES-2)	Średnica naczyń [mm]	Długość zwężenia [mm]	Utrata światła w stencie [mm]	TVR (%) (DES-1/DES-2)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (DES-1/DES-2)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
SORT OUT II	Brak	Cypher	Taxus	Kliniczny (MACE)	9 miesięcy	1065/1033	3/3	18/18	Brak	5,1/5,8	7,8/8,6	Brak
SORT OUT III	Nie mniej skuteczny	Endeavor	Cypher	Kliniczny (MACE)	18 miesięcy	1162/1170	3,2/3,2	13/14	Brak	7,9/3,3*	9,7/4,5*	Nie
SORT OUT IV	Nie mniej skuteczny	Xience-V/Promus (Everolimus)	Cypher	Kliniczny (MACE)	9 miesięcy	1390/1383	3,2/3,2	20,3/20,7 ^b	Brak	2,8/3,5	4,9/5,2*	Tak
SPIRIT-II	Nie mniej skuteczny	Xience-V/Promus (Everolimus)	Taxus	Zastępczy (utrata światła w stencie)	6 miesięcy	223/77	2,70/2,82	13,0/13,2	0,11/0,36*	1,8/2,6 ^a	0,11/0,36*	Tak
SPIRIT-III	Nie mniej skuteczny	Xience-V/Promus (Everolimus)	Taxus	Zastępczy (utrata światła w segmencie) i kliniczny (TVF)	8 miesięcy	Klinicznie: 669/333 Angiograf: 376/188		14,7/14,7	0,16/0,31*	5,3/6,5	0,14/0,28* (TVF 7,2/9,0*)	Tak
SPIRIT-IV	Nie mniej skuteczny	Xience-V/Promus (Everolimus)	Taxus	Kliniczny (TLF)	12 miesięcy	2416/1195	2,75/2,75	14,8/14,5	Brak	2,5/4,6 ^a	4,2/6,8*	Tak
SPIRIT-V Diabetic RCT	Nie mniej skuteczny	Xience-V/Promus (Everolimus)	Taxus-Liberté	Zastępczy (utrata światła w stencie)	9 miesięcy	218/106	2,7/2,8	17,7/18,9	0,19/0,39*	12,1/7,7	0,19/0,39*	Tak
TRIAS HR	Nie mniej skuteczny	Genous (EPC Stent)	Cypher + Taxus	Kliniczny (TLF)	12 miesięcy	304/318	3,2/3,2	26,8/25,4	Brak danych	Brak danych	17/7*	Nie
ZEST	Nie mniej/Bardziej skuteczny	3 DES: Endeavor/Cypher/Taxus		Kliniczny (MACE)	12 miesięcy	883/878/884	3,4/3,4/3,5	27,9/28,9/28,9 ^b	0,53/0,15/0,46*	5,2/1,8/7,6*	10,2/8,3/14,1*	Tak
ZOMAXX-I	Nie mniej skuteczny	ZoMaxx (Zotarolimus)	Taxus	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	9 miesięcy	199/197	2,79/2,81	14,9/14,6	0,67/0,45*	8,5/6,6	0,43/0,25*	Nie
ZOMAXX-II	Nie mniej skuteczny	ZoMaxx (Zotarolimus)	Taxus	Kliniczny (TVR)	9 miesięcy	557/542	2,73/2,74	14,8/14,3	0,52/0,41*	6,8/4,2	6,8/4,2	Nie

*Podano wartość dla TLR, gdy nieznane TVR; ^bPodano długość stentu, gdy nieznana długość zwężenia; Podano średnicę stentu, gdy nieznana średnica odcinka referencyjnego naczyń; *p < 0,05; DES (drug eluting stents) — stenty uwalnijające leki; IVUS (intravascular ultrasound) — echo wewnątrznaczyniowe; MACE (major adverse cardiac events) — duże niekorzystne zdarzenia sercowe; TLF (target lesion failure) — ponowna rewaskularyzacja lub wystąpienie zawału serca w obrębie implantowanego stentu; TLR (target lesion revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja w obrębie implantowanego stentu; TVF (target vessel failure) — ponowna rewaskularyzacja lub wystąpienie zawału serca w obrębie tego samego naczyń; TVR (target vessel revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczyń

Tabela 4. Randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność stentów uwalniających leki antyproliferacyjne w leczeniu restenoz w stentach metalowych. W badaniach BRADES, SISR i TAXUS-V ISR skuteczność DES porównywano z brachyterapią, natomiast w badaniach ISAR-DESIRE i RIBS-II grupę kontrolną stanowiły balony niepowlekane lekiem

Badanie	Rodzaj testu	Kontrola	DES	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (kontrola/DES)	Średnica naczyń [mm] (kontrola/DES)	Długość zwężenia [mm] (kontrola/DES)	Utrata światła w stencie [mm] (kontrola/DES)	TVR (%) (kontrola/DES)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (kontrola/DES)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
BRADES	Bardziej skuteczny	Brachyterapia	Cypher	Zastępczy (polepowierzchni w IVUS w mm ²)	6 miesięcy	47/44	2,76/2,84	18,0/23,1	0,36/0,14*	25,0/4,1*	0,68/0,13*	Tak
ISAR-DESIRE	Bardziej skuteczny	Balon niepowlekany	Cypher/Taxus	Zastępczy (restenoza w segmencie)	6 miesięcy	100/100/100	2,62/2,62/2,6	12,3/12,4/11,5	-0,1/0,0/2,6*	33,0*/8,0/19,0	44,6*/14,3/21,7	Tak
RIBS-II	Bardziej skuteczny	Balon niepowlekany	Cypher	Zastępczy (restenoza w segmencie)	9 miesięcy	74/76	2,68/2,66	15,7/16,9	0,69/0,11*	13,5/3,9*	39/11*	Tak
SISR	Bardziej skuteczny	Brachyterapia	Cypher	Kliniczny (TVF)	9 miesięcy	125/259	2,62/2,64	16,8/17,2	0,33/0,27	21,6/10,8*	21,6/12,4*	Tak
TAXUS-V ISR	Bardziej skuteczny	Brachyterapia	Taxus	Kliniczny (TVR)	9 miesięcy	201/195	2,61/2,68	15,0/15,9	-0,25	17,5/10,5*	17,5/10,5*	Tak

*Podano wartość dla TLR, gdy nieznane TVR; *p < 0,05; DES (drug eluting stents) — stenty uwalniające leki; IVUS (intravascular ultrasound) — echo wewnątrznaczyniowe; TLR (target lesion revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja w obrębie implantowanego stentu; TVF (target vessel failure) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia; TVR (target vessel revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia

Tabela 5. Randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność balonów uwalniających leki antyproliferacyjne u chorych z restenozą w stentach metalowych. Badania PACCOATH-ISR z balonami niepowlekkanymi lekiem jako grupą kontrolną przeprowadzono za pomocą podwójnie ślepej próby. W badaniu PEPCAD-II-ISR DEB porównywano z DES. Wszystkie 3 badania osiągnęły pierwszorzędowy zastępczy punkt końcowy

Badanie	Rodzaj testu	Kontrola	DEB	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (kontrola/DEB)	Średnica naczyń [mm] (kontrola/DEB)	Długość zwężenia [mm] (kontrola/DEB)	Utrata światła w stencie [mm] (kontrola/DEB)	TVR (%) (kontrola/DEB)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (kontrola/DEB)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
PACCOATH-ISR-I	Bardziej skuteczny	Balon niepowlekany	Paccocath (Paklitaksel)	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	6 miesięcy	26/26	2,95/2,94	18,1/17,9	0,76/0,09*	23/0*	0,74/0,03*	Tak
PACCOATH-ISR-II	Bardziej skuteczny	Balon niepowlekany	Paccocath (Paklitaksel)	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	6 miesięcy	28/28	2,93/2,93	18,9/18,6	0,86/0,19*	50/11*	0,86/0,18*	Tak
PEPCAD-II-ISR	Nie mniej skuteczny	Taxus	SeQuent (Paklitaksel)	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	6 miesięcy	65/66	2,83/2,85	15,4/15,7	0,47/0,19*	15,4/6,3 ^b	0,45/0,20*	Tak

*Podano wartość dla TLR, gdy nieznane TVR; *p < 0,05; DEB (drug eluting balloons) — balony uwalniające leki; TLR (target lesion revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja tego samego zwężenia; TVR (target vessel revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczyń

Stanowisko 3 Grupy Ekspertów AISN

W badaniach oceniających zastosowanie DES i DEB u chorych z restenozą po implantacji BMS pierwszorzędowe punkty końcowe osiągnięto w przypadku stentów Cypher i Taxus oraz balonów uwalniających paklitaksel (Paccocath/SeQuent). Podsumowując, u chorych z restenozą po implantacji BMS AISN zaleca stosowanie wyłącznie tych DES i DEB, których skuteczność potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych w tej grupie chorych (patrz rozdział 3.8). Jak dotąd nie istnieją badania potwierdzające rodzaj prawidłowego postępowania w przypadku restenozy w DES.

klinicznych z wyjątkiem sytuacji, w których zwężenie znajduje się w tętnicy o dużej średnicy (np. $\geq 2,25$ mm) i zajmuje więcej niż 5 mm długości od rozgałęzienia naczynia głównego [115].

Stanowisko 5 Grupy Ekspertów AISN

W badaniach porównujących różne metody stentowania zwężeń na rozwidleniach oraz rutynowe v. nierutynowe stentowanie bocznicy nie potwierdzono wyższości żadnej z technik PCI. Podsumowując, AISN zaleca rutynowe stosowanie DES w rewaskularyzacji zwężeń na rozwidleniach. W przypadku stentowania bocznicy o średnicy $< 2,5$ mm preferowane są DES o silnym działaniu antyproliferacyjnym (LLL w stencie $\leq 0,2$ mm).

3.1.c. Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI)*DES u chorych ze STEMI*

W tabeli 6 uwzględniono 14 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność DES w leczeniu 8056 chorych ze STEMI: DEDICATION-DES [100], HAAMU [101], HORIZONS-AMI [102], MISSION [103], MULTISTRATEGY [104], PASEO [105], PASSION [106], PROSIT [107], SESAMI [108], SEVILLA [109], STRATEGY [110], TITAX-AMI [111], TYPHOON [112], ZEST-AMI [113].

Stanowisko 4 Grupy Ekspertów AISN

W badaniach porównujących zastosowanie DES i BMS u chorych ze STEMI pierwszorzędowe punkty końcowe osiągnięto dla stentów Cypher i Taxus. Należy jednak pamiętać o wyselekcjonowanej populacji pacjentów ze STEMI rekrutowanych do badań klinicznych oraz potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwa BMS w tej grupie chorych. Podsumowując, AISN nie wyklucza stosowania DES, których skuteczność potwierdzono w wyselekcjonowanej populacji chorych ze STEMI.

3.1.d. Zwężenia na rozwidleniach

W leczeniu zwężeń na rozwidleniach zaleca się stosowanie DES ze szczególnym uwzględnieniem odpowiedniego rozmiaru i techniki rozprężenia stentu. Zazwyczaj przeprowadza się PCI naczynia głównego wraz z rutynowym lub nierutynowym (w razie potrzeby) stentowaniem jego bocznicy. W tabeli 7 przedstawiono 6 randomizowanych badań klinicznych obejmujących 1845 chorych, porównujących różne techniki stentowania bifurkacji [114–119]. Wydaje się, że rutynowe stentowanie bocznicy nie daje pewnych korzyści

3.1.e. Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej

Z powodu częstego współwystępowania zwężenia pnia (LM, *left main*) i choroby wielonaczyniowej zabieg PCI LM może się wiązać z obniżoną skutecznością, w tym ze wzrostem TVR [120]. W tabeli 8 przedstawiono randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność PCI z zastosowaniem DES v. CABG u chorych z istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej [121–124].

Najważniejsze dane pochodzą z badania SYNTAX, w którym pacjenci z chorobą wielonaczyniową byli randomizowani do CABG lub PCI z implantacją stentu Taxus [124]. W subanalizie 705 chorych z istotnym zwężeniem LM nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu pierwszorzędowego klinicznego punktu końcowego [duże niekorzystne zdarzenia sercowo- lub mózgowo-naczyniowe (MACCE, *major adverse cardiovascular or cerebrovascular events*)] między CABG a PCI zarówno w obserwacji 1-, 2-, jak i 3-letniej (13,7% v. 15,8%; 19,3% v. 22,9%; 22,3% v. 26,8%) [125, 126]. Jednocześnie u chorych leczonych kardiochirurgicznie wystąpiło istotnie więcej udarów mózgu przy mniejszej częstości ponownych rewaskularyzacji po 12 miesiącach obserwacji (odpowiednio 2,7% v. 0,3%; $p = 0,009$, oraz 6,5% v. 11,8%; $p = 0,02$). W analizie podgrup zabieg PCI u chorych z niską i pośrednią punktacją według skali SYNTAX (0–32) był bezpieczniejszy i równie skuteczny co CABG (mniej udarów mózgu przy porównywalnej częstości MACCE dla PCI) oraz mniej skuteczny w grupie chorych z wysoką punktacją według skali SYNTAX (≥ 33) [5]. Jednocześnie w nieopublikowanych dotąd wynikach badania SYNTAX po 2 latach obserwacji stwierdzono istotnie mniejszą śmiertelność w grupie chorych z niską i pośrednią punktacją według skali SYNTAX (0–32) leczonych PCI z DES (2,7% v. 7,9%; $p = 0,02$) przy podobnej częstości ponownych rewaskularyzacji (14,3% v. 11,4%; $p = 0,44$) w porównaniu z CABG [126]. Należy wspomnieć, że obecnie około 30% wszystkich chorych z istotnym zwężeniem LM kwalifikuje się do niskiej lub pośredniej punktacji według skali SYNTAX [5].

Tabela 6. Randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność stentów uwalniających leki antyproliferacyjne u chorych ze STEMI. Większość badań zaprojektowano jako analizę większej skuteczności (*superiority design*). W analizowanych 14 badaniach klinicznych na 8056 chorych 9 miało pierwszorzędowy kliniczny punkt końcowy, który osiągnięto w 5 przypadkach. W badaniach PASEO, PROSIT i ZEST-AMI porównywano różne rodzaje DES. W badaniach HORIZONS-AMI, MULTISTRATEGY i STRATEGY chorych jednocześnie randomizowano odpowiednio do leczenia przeciwkrzepliwego: biwalirudyną v. heparyną niefrakcjonowaną z inhibitorem GPlIb/IIIa oraz tirofibanem v. abciksimabem. Do badania TITAX-AMI włączono zarówno chorych ze STEMI, jak i z zawalem serca bez uniesienia odcinka ST

Badanie	Rodzaj testu	Stent-1	Stent-2	Pierwso-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (Stent-1/ Stent-2)	Średnica naczyń [mm] (Stent-1/ Stent-2)	Đugość zwężenia [mm] (Stent-1/ Stent-2)	Utrata światła w stencie [mm] (Stent-1/ Stent-2)	TVR (%) (Stent-1/ Stent-2)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (Stent-1/ Stent-2)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
DEDICATION-DES	Bardziej skuteczny	BMS	Cypher/ Taxus/Endeavor	Zastępczy (utrata światła w stencie)	8 miesięcy	313/313	3,13/3,11	21,0/22,2 ^b	0,69/0,09*	13,1/5,1 ^a	0,69/0,09*	Tak
HAAMU	Brak	BMS	Taxus	Zastępczy (parametry angiograficzne)	9 miesięcy	82/82	3,4/3,4	Brak danych	0,73/0,26*	11/3,7	2,0/2,5* (MLD)	Tak
HORIZONS-AMI	Niemniej skuteczny	BMS	Taxus	Kliniczny (TLR)	12 miesięcy	749/2257	2,90/2,89	16,2/17,5*	0,82/0,41*	7,5/4,5 ^a	7,5/4,5 ^a	Tak
MISSION	Brak	BMS	Cypher	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	9 miesięcy	158/158	2,92/2,76*	15,0/13,9	0,95/0,19*	13,3/5,1* (1 rok)	0,68/0,12*	Tak
MULTI-STRATEGY	Bardziej skuteczny	BMS	Cypher	Kliniczny (MACE)	8 miesięcy	372/372	2,86/2,86	19,5/23 ^{ab}	Brak	10,2/3,2*	14,5/7,8*	Tak
PASEO	Bardziej skuteczny	3 stenty: BMS/Cypher/Taxus	Kliniczny (TLR)	Kliniczny (TLR)	12 miesięcy	90/90/90	3,12/3,08/ /3,17 ^b	20,2/22,2/ /21,8 ^b	Brak	14,4/3,3/4,4 ^{ab}	14,4/3,3/4,4*	Tak
PASSION	Bardziej skuteczny	BMS	Taxus	Kliniczny (MACE)	12 miesięcy	309/310	3,20/3,13	(10–19,Q/ /10–19,Q)	Brak	7,8/5,3 ^a	12,8/8,8	Nie
PROSIT	Bardziej skuteczny	Cypher	Taxus	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	6 miesięcy	116/115	2,90/2,94	21,7/21,5	0,16/0,43*	2,6/7,8 ^a	0,05/0,33*	Tak
SESAMI	Bardziej skuteczny	BMS	Cypher	Zastępczy (restenoza w angiografii)	12 miesięcy	160/160	3,02/3,14 ^{ab}	19,4/16,9 ^{ab}	0,85/0,18*	13,1/5,0*	21,3/9,3*	Tak

cd. →

Tabela 6 cd.

Badanie	Rodzaj testu	Stent-1	Stent-2	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (Stent-1/ /Stent-2)	Średnica naczyń [mm] (Stent-1/ /Stent-2)	Długość zwężenia [mm] (Stent-1/ /Stent-2)	Utrata światła w stencie [mm] (Stent-1/ /Stent-2)	TVR (%) (Stent-1/ /Stent-2)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (Stent-1/ /Stent-2)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
SEVILLA	Bardziej skuteczny	BMS	Cypher	Kliniczny (MACE)	12 miesięcy	60/60	3,21/3,17 ^b	30,8/28,4 ^b	Brak	5,7/0,0	11,1/6,7	Nie
STRATEGY	Bardziej skuteczny	BMS	Cypher	Kliniczny (MACE) i zastępczy (restenoza binarna)	8 miesięcy	88/87	2,33/2,27	13,1/13,0	0,6/-0,22*	20/7*	50/19*	Tak
TITAX-AMI	Nie mniej skuteczny	TITAN-2	Taxus-Liberte	Kliniczny (MACE)	12 miesięcy	214/211	3,16/3,11	13,6/13,2	Brak	9,3/7,1 ^a	10,3/12,8	Nie
TYPHOON	Bardziej skuteczny	BMS	Cypher	Kliniczny (TVF)	12 miesięcy	357/355	2,84/2,78	20,3/22,1 ^b	0,83/0,14*	13,4/5,6*	14,3/7,3*	Tak
ZEST-AMI	Bardziej skuteczny	3 DES: Endeavor/Cypher/Taxus		Kliniczny (MACE)	12 miesięcy	108/110/110	3,00/2,98/ /2,91	29,9/24,5/ /27,0*	0,73/0,3/ /0,52*	8,3/5,5/7,3	11,1/9,1/9,1	Nie

^aPodano wartość dla TLR, gdy nieznane TVR; ^bPodano długość stentu, gdy nieznana długość zwężenia; *p < 0,05; BMS (bare metal stents) — stenty metalowe; DES (drug eluting stents) — stenty uwalniające leki; MACE (major adverse cardiac events) — duże niekorzystne zdarzenia sercowe; MLD (minimal lumen diameter) — minimalna średnica światła naczyń; NSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; TLR (target lesion revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja w obrębie implantowanego stentu; TVF (target vessel failure) — ponowna rewaskularyzacja lub wystąpienie zawału serca w obrębie tego samego naczyń; TVR (target vessel revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczyń

Tabela 7. Randomizowane badania kliniczne oceniające różne techniki stentowania zwężeń na rozwidleniach z zastosowaniem DES. Porównywano rutynowe stentowanie naczyń głównego (NG) i bocznic (B) ze stentowaniem samego naczyń głównego (bez zaplanowanej implantacji stentu do bocznic). W badaniach BBK i DKCRUSH-II oceniano rutynowe i nierutynowe stentowanie bocznic odpowiednio za pomocą technik *T-Stenting* i *Double crush*. W badaniu CACTUS porównywano rutynowe i nierutynowe stentowanie bocznic odpowiednio za pomocą technik *Crush* i *T-Stenting*. W badaniu NORDIC-Bif-2 oceniano techniki *Crush* i *Culotte* u chorych z rutynowym stentowaniem naczyń głównego i bocznic. Wyniki analizowanych badań nie potwierdzają wyższości żadnej z technik implantacji DES

Badanie	Rodzaj testu	Technika	Pierwzrostowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (NG+B)/samo NG	Średnica naczyń [mm] (NG+B)/samo NG	Długość zwężenia [mm] (NG+B)/samo NG	Utrata światła w stencie [mm] (NG+B)/samo NG	TVR (%) (NG+B)/samo NG	Wynik pierwszorzędowego punktu końcowego (NG+B)/samo NG	Osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego
BBK	Bardziej skuteczny	<i>T-stenting</i>	Zastępczy (zwężenie w bocznic) (%)	9 miesięcy	101/101	3,08; 2,38/ /3,08; 2,39	20,9; 9,9/ /21,7; 10,4	0,06; 0,32/ /0,0; 0,03	3,0; 7,9/ /6,9; 5,0	23,2/16,8	Nie
CACTUS	Bardziej skuteczny	<i>Crush</i> v. <i>T-stenting</i>	Zastępczy (restenoza w segmencie)	6 miesięcy	177/173	2,85; 2,30/ /2,74*; 2,16*	15,8; 5,9/ /14,7; 5,7	0,14; 0,29/ /0,06; 0,13	7,9/7,3	4,6; 13,2/ /6,7; 14,7	Nie
DKCRUSH-II	Bardziej skuteczny	<i>Double</i> v. <i>Kissing/Crush</i>	Kliniczny (MACE)	12 miesięcy	185/185	2,86; 2,38/ /2,82; 2,29	28,4; 15,4/ /28,7; 14,9	0,10; 0,22/ /0,09; 0,18	6,5/14,6*	10,3/17,3	Nie
NORDIC-Bif	Bardziej skuteczny	Różne	Kliniczny (MACE)	6 miesięcy	206/207	3,3; 2,6/ /3,3; 2,6	17,5; 6,4/ /18,0; 6,0	0,10; 0,20/ /0,02; 0,04	1,9/1,9	3,4/2,9	Nie
NORDIC-Bif-2	Brak	<i>Crush</i> v. <i>Culotte</i>	Kliniczny (MACE)	6 miesięcy	209/215	3,1; 2,8/ /3,0; 2,8	17,4; 7,3/ /17,4; 7,5	0,17; 0,21/ /0,12; 0,19	2,4/2,8 (<i>Crush</i> v. <i>Culotte</i>)	4,3/3,7 (<i>Crush</i> v. <i>Culotte</i>)	Nie
SIRIUS-Bif	Badanie pilotażowe	Różne	Zastępczy (restenoza w segmencie)	6 miesięcy	63/23	2,6/2,6 ^a v. <i>Culotte</i>	10,8/12,2 ^a v. <i>Culotte</i>	0,28; 0,50/ /0,14; 0,37	19,0/13,6 ^b (<i>Crush</i> v. <i>Culotte</i>)	5,7; 21,8/ /4,8; 14,2	Brak

^aWartości średnicy i długości zwężenia podano dla naczyń głównego. ^bPodano wartość dla TLR, gdy nieznane TVR; *p < 0,05; MACE (major adverse cardiac events) — duże niekorzystne zdarzenia sercowe; TLR (target lesion revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja w obrębie implantowanego stentu; TVR (target vessel revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczyń

Tabela 8. Randomizowane badania kliniczne, oceniające skuteczność stentów uwalniających leki antyproliferacyjne w zwięźeniu pnia lewej tętnicy wieńcowej. W większości badań porównywano DES z pomostowaniem aortalno-wieńcowym. W badaniu ISAR-LEFT MAIN oceniano skuteczność 2 różnych rodzajów DES. W badaniu LE-MANS porównywano zmianę EF po 12 miesiącach obserwacji w grupie chorych poddanych przeszłokrojnej angioplastyce wieńcowej z DES v. CABG

Badanie	Rodzaj testu	DES	Kontrola	Pierwszy rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszego rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (DES/ kontrola)	Zgon z wszystkich przyczyn (%) (DES/ kontrola)	Zawał serca (%) (DES/ kontrola)	TVR (%) (DES/ kontrola)	Wynik pierwszego rzędowego punktu końcowego (DES/ kontrola)	Osiągnięcie pierwszego rzędowego punktu końcowego
Boudrot i wsp.	Niemniej skuteczny	Cypher	CABG	Kliniczny (MACE)	1 rok	83/84	2,4/4,8	2,4/3,6*	13,3/6,0*	18,1/14,3	Nie
ISAR-LEFT MAIN	Niemniej skuteczny	Taxus	Cypher	Kliniczny (MACE)	1 rok	302/305	5,0/6,6	5,0/4,6	6,5/7,8* (TLR)	13,6/15,8*	Tak
LE-MANS	Bardziej skuteczny	DES/BMS	CABG	Zastępczy (zmiana EF%)	1 rok	52/53	1,9/7,5	1,9/5,7	9,6/9,4 [§] (TVF)	3,3/0,5*	Tak
SYNTAX	Niemniej skuteczny	Taxus	CABG	Kliniczny (MACCE)	1 rok	357/348	4,2/4,4	4,3/4,1	12,0/6,7*	15,8/13,6	Tak

*Podano wartość dla TLR/TVF, gdy nieznane TVR; *p < 0,05; CABG (coronary artery bypass grafting) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; DES (drug eluting stents) — stenty uwalniające leki; EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa; MACE (major adverse cardiac events) — duże niekorzystne zdarzenia sercowe; MACCE (major adverse cardiovascular or cerebrovascular events) — duże niekorzystne zdarzenia sercowo- lub mózgowo-naczyniowe; PCI (percutaneous coronary intervention) — przeszłokrojna angioplastyka wieńcowa; TLR (target lesion revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja w obrębie implantowanego stentu; TVF (target vessel failure) — ponowna rewaskularyzacja lub wystąpienie zawału serca w obrębie tego samego naczynia; TVR (target vessel revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia

Podobnie rejestr MAIN-COMPARE, porównujący 1102 chorych leczonych PCI (BMS lub DES) z 1138 chorymi po CABG, wykazał porównywalną częstość złożonego punktu bezpieczeństwa (zgon, zawał serca lub udar mózgu) i śmiertelności przy większej częstości TVR dla PCI po 5 latach obserwacji [127]. Z tego powodu według najnowszych wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) PCI uzyskało klasę zaleceń IIa w izolowanym zwężeniu LM zlokalizowanym w jego ujściu lub środkowym odcinku lub opisanym wyżej zwężeniu LM z dodatkowym zwężeniem zlokalizowanym w innej tętnicy wieńcowej. Z kolei zwężenie pnia na bifurkacji i/lub towarzysząca choroba wielonaczyniowa z pośrednią punktacją w skali SYNTAX (≤ 32) posiada klasę zaleceń IIb [128]. Obecnie trwa badanie EXCEL, w którym 2500 chorych ze zwężeniem LM jest randomizowanych do rewaskularyzacji za pomocą stentu Xience V lub CABG.

Stanowisko 6 Grupy Ekspertów AISN

Podsumowując, AISN dopuszcza możliwość zabiegu PCI z implantacją DES jako alternatywy dla CABG u chorych ze zwężeniem LM i z niską lub pośrednią punktacją w skali SYNTAX (≤ 32). Szczególne korzyści z PCI mogą odnieść pacjenci z izolowanym zwężeniem LM zlokalizowanym w jego ujściu lub w środkowym odcinku albo z opisanym wcześniej zwężeniem LM oraz dodatkowym zwężeniem zlokalizowanym w innej tętnicy wieńcowej.

3.1.f. Tętnice przewlekłe niedrożne

W tabeli 9 przedstawiono randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność DES i BMS u chorych z niedrożnymi przewlekłymi tętnicami wieńcowymi (CTO, *chronic total occlusion*): GISSOC II-GISE [129], PACTO [130], PRISON II [32], SCANDSTENT [35, 131].

Należy pamiętać, że angioplastyka balonowa lub implantacja BMS po udrożnieniu CTO wiąże się ze szczególnie wysokim ryzykiem ponownego zamknięcia tętnicy [10]. W największym z przeprowadzonych dotychczas badań randomizowanych w CTO (PRISON II) udowodniono większą skuteczność DES (Cypher) w porównaniu z BMS przy porównywalnych parametrach bezpieczeństwa zarówno w obserwacji 3-, jak i 5-letniej [132, 133]. Jednak wyniki badania PRISON II są sprzeczne z innymi nierandomizowanymi badaniami klinicznymi [134–136]. Podobnie wciąż brakuje dużych randomizowanych badań z pierwszorzędnym klinicznym punktem końcowym (zapowiadane PRISON-III i CIBELES zaprojektowano jako badania z zastępczym punktem końcowym).

Stanowisko 7 Grupy Ekspertów AISN

W badaniach porównujących zastosowanie DES i BMS w rewaskularyzacji tętnic przewlekłe niedrożnych pierwszorzędowe punkty końcowe osiągnięto

Tabela 9. Randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność stentów uwalniających leki antyproliferacyjne w przewlekłe niedrożnych tętnicach wieńcowych. Spośród analizowanych 4 badań klinicznych obejmujących 575 chorych wszystkie osiągnęły swój pierwszorzędowy punkt końcowy. Badanie PACTO jako jedyne oceniało pierwszorzędowy kliniczny punkt końcowy

Badanie	Rodzaj testu	DES	Kontrola	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (DES/ kontrola)	Średnica naczyń [mm] (DES/ kontrola)	Długość zwężenia [mm] (DES/ kontrola)	Utrata światła w stencie [mm] (DES/ kontrola)	TVR (%) (DES/ kontrola)	Wynik pierwszorzędowego punktu końcowego (DES/ kontrola)	Osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego
GISSOC II-GISE	Bardziej skuteczny	Cypher	BMS	Zastępczy (MLD w segmencie)	8 miesięcy	78/74	2,62/2,65	15,3/15,5	-0,06/1,1*	14,9/44,9* (2 lata)	1,98/0,98*	Tak
PACTO	Bardziej skuteczny	Taxus	BMS	Kliniczny (MACE)	1 rok	48/48	2,57/2,65	18/16	0,19/1,21*	Brak	12,5/47,9*	Tak
PRISON II	Bardziej skuteczny	Cypher	BMS	Zastępczy (restenoza binarna w segmencie)	6 miesięcy	100/100	2,5/2,6	16,0/16,3	Brak	4/19*	11/41*	Tak
SCANDSTENT	Bardziej skuteczny	Cypher	BMS	Zastępczy (MLD w segmencie)	6 miesięcy	64/63	2,92/2,91	27,5/22,8	-0,05/0,99*	5/35*	2,49/1,46*	Tak

*p < 0,05; DES (drug eluting stents) — stenty uwalniające leki; BMS (bare metal stents) — stenty metalowe; MACE (major adverse cardiac events) — duże niekorzystne zdarzenia sercowe; MLD (minimal lumen diameter) — minimalna średnica światła naczyń; TVR (target vessel revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczyń

dla stentów Cypher i Taxus. Podsumowując, AISN zaleca stosowanie DES, których skuteczność potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych u chorych z przewlekle niedrożnymi tętnicami wieńcowymi.

3.1.g. Pomosty naczyniowe

Dotychczas ogłoszono wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych porównujących DES i BMS w rewaskularyzacji pomostów naczyniowych. Po raz pierwszy istotnie mniejszą częstość restenozy dla stentu Cypher wykazano w badaniu RRISC w obserwacji 6-miesięcznej [137]. Jednak po 3 latach obserwacji (DELAYED RRISC) śmiertelność w grupie DES wyniosła 29% w porównaniu z 0% w grupie BMS przy braku różnicy w częstości TVR [138]. Z kolei w badaniu SOS obserwowano istotnie mniejszą restenozę dla stentu Taxus przy braku jakiegokolwiek różnicy w śmiertelności w porównaniu z BMS po 3 latach obserwacji [139]. Podobnie wyniki mniejszych rejestrów wskazują na brak podwyższonego ryzyka zgonu i zawału serca przy istotnym zmniejszeniu TVR po implantacji DES [140–143]. Na rozszerzenie wskazań do zastosowania DES w pomostach naczyniowych trzeba jednak poczekać do momentu uzyskania wyników dużych randomizowanych badań klinicznych z obserwacją długoterminową.

Stanowisko 8 Grupy Ekspertów AISN

Badania porównujące zastosowanie DES i BMS w rewaskularyzacji pomostów naczyniowych wskazują na zmniejszenie częstości restenozy i TVR dla stentów Cypher i Taxus. Należy jednak pamiętać o ograniczonej liczbie badań randomizowanych obejmujących niewielką grupę pacjentów oraz o niepewnych parametrach bezpieczeństwa DES w tej grupie chorych. W podsumowaniu AISN nie wyklucza ostrożnego stosowania DES, których skuteczność została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych u chorych z pomostami naczyniowymi.

3.1.h. Choroba wielonaczyniowa

W metaanalizach randomizowanych badań klinicznych porównujących DES i CABG w chorobie wielonaczyniowej leczenie kardiochirurgiczne wiązało się ze zmniejszeniem częstości ponownych rewaskularyzacji oraz z brakiem lub umiarkowanym wydłużeniem przeżycia (najczęściej u chorych > 65. roku życia lub u osób z cukrzycą) [144]. Podobnie w jedynym z przeprowadzonych dotychczas badań (MASS II), porównujących leczenie zachowawcze v. PCI v. CABG w chorobie wielonaczyniowej, częstość pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (śmiertel-

ność, zawał serca, nawrót dławicy wymagający ponownej rewaskularyzacji) była istotnie niższa u pacjentów leczonych kardiochirurgicznie (21%) w porównaniu z PCI (33%) i farmakoterapią (36%) po 5 latach obserwacji [145].

Największym randomizowanym badaniem klinicznym porównującym skuteczność DES i CABG u 1800 osób z chorobą wielonaczyniową i/lub zwężeniem pnia było badanie SYNTAX [124]. W 12-miesięcznej obserwacji 12,4% chorych w grupie CABG i 17,8% w grupie PCI osiągnęło swój pierwszorzędowy kliniczny punkt końcowy ($p = 0,002$): zgon (3,5% v. 4,4%; $p = 0,37$), zawał serca (3,3% v. 4,8%; $p = 0,11$), incydenty mózgowo-naczyniowe (2,2% v. 0,6%; $p = 0,003$) lub ponowna rewaskularyzacja (5,9% v. 13,5%; $p = 0,001$). Podobnie CABG okazało się skuteczniejsze pod względem częstości złożonego punktu końcowego w obserwacji 2-letniej (16,3% v. 23,4%; $p < 0,001$) [128]. Podsumowując, PCI z implantacją DES nie spełniło wcześniej określonych kryteriów „nie mniejszej” skuteczności głównie z powodu większej TVR w porównaniu z CABG. Ponadto CABG daje lepsze wyniki odległe w umiarkowanej i wysokiej punktacji w skali SYNTAX (> 22) — 80% wszystkich pacjentów z chorobą trójnaczyniową — zarówno po roku, jak i 2 latach obserwacji. Rewaskularyzacja chirurgiczna z klasą zaleceń Ia pozostaje więc zalecaną strategią postępowania u osób z chorobą wielonaczyniową [128]. Jednak w grupie osób z chorobą wielonaczyniową i niską punktacją w skali SYNTAX (≤ 22) PCI dawało podobne wyniki odległe w porównaniu z CABG pod względem pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. Dlatego u pacjentów z chorobą trójnaczyniową, poddającą się rewaskularyzacji przezskórnej, i niską punktacją w skali SYNTAX (≤ 22) PCI posiada klasę zaleceń IIa [128].

Stanowisko 9 Grupy Ekspertów AISN

Podsumowując, AISN dopuszcza możliwość zabiegu PCI z implantacją DES lub BMS jako alternatywy dla CABG u osób z chorobą wielonaczyniową i niską punktacją w skali SYNTAX (≤ 22), z uwzględnieniem zwężenia w początkowym odcinku gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej. Pacjenci z wyższą punktacją w skali SYNTAX (> 22) mogą być kierowani do zabiegów PCI pod warunkiem uwzględnienia podwyższonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych dla leczenia operacyjnego (CABG). Decyzje w tej grupie chorych powinny być zawsze podejmowane w ramach współpracy kardiologa, kardiologa interwencyjnego i kardiochirurga (HEART TEAM), po odpowiednim poinformowaniu pacjenta. Optymalnymi kandydatami do leczenia PCI są osoby z chorobą wielonaczyniową, u których możliwa jest pełna rewaskularyzacja wszystkich istotnych czynnościowo zwężeń.

3.1.i. Cukrzyca

Ze względu na większą częstość restenozy i gorsze rokowanie odległe chorzy na cukrzycę stanowią największe wyzwanie dla PCI [146–148]. Szczególnie niekorzystne rokowanie (częstość zgonu, zawału serca, TVR) przypisuje się pacjentom z cukrzycą insulinozależną [149]. W tabeli 10 przedstawiono randomizowane badania kliniczne porównujące DES i BMS oraz różne rodzaje DES u chorych na cukrzycę [37, 48, 65, 150–156]. Wszystkie z przedstawionych badań zaprojektowano jako badania z zastępczym punktem końcowym (badanie ENDEAVOR-IV DIABETIC stanowi retrospektywną analizę badania randomizowanego z pierwszorzędnym klinicznym punktem końcowym).

W tabeli 11 zamieszczono wyniki 2 dużych metaanaliz potwierdzających większą skuteczność DES (Cypher, Taxus) niż BMS u chorych na cukrzycę [157]. Na uwagę zasługuje rejestr MDACR, w którym stwierdzono istotnie mniejszą częstość zgonu, zawału serca i ponownej rewaskularyzacji w grupie DES v. BMS po 3 latach obserwacji [158]. W metaanalizie przeprowadzonej wśród 3852 chorych nie wykazano istotnej różnicy w śmiertelności w grupach DES i BMS w przypadku przyjmowania podwójnej terapii przeciwplatekowej nie krócej niż 6 miesięcy dla DES [159]. Podobnie w przeprowadzonym wśród 19 004 chorych rejestrze SCAAR nie stwierdzono różnic w śmiertelności pomiędzy różnymi rodzajami DES (Cypher, Taxus i Endeavor) [160]. W aktualnych wytycznych postępowania ESC zastosowanie DES w celu zmniejszenia restenozy i TVR u chorych na cukrzycę stanowi klasę zaleceń Ia [128].

We wszystkich randomizowanych badaniach klinicznych, porównujących PCI z DES v. CABG u chorych na cukrzycę, obserwowano większą częstość TVR po PCI [144]. W subanalizie badania SYNTAX u pacjentów z cukrzycą leczonych PCI z implantacją DES wykazywano 2-krotnie większą częstość występowania MACCE po roku obserwacji w porównaniu z grupą CABG (różnica głównie spowodowana przez zwiększenie TVR) [124]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu CARDia, w którym randomizacja do CABG dawała taką samą częstość złożonego punktu końcowego (zgon, niezakończony zgonem zawał serca lub udar mózgu) przy mniejszej TVR (2,0% v. 11,8%; $p < 0,001$) w porównaniu z PCI z implantacją DES lub BMS [161]. W aktualnych wytycznych postępowania ESC rewaskularyzacja chirurgiczna stanowi preferowaną metodę postępowania u osób z cukrzycą i zaawansowaną chorobą wieńcową, w tym zwłaszcza chorobą wielonaczyniową (klasa zaleceń IIa) [128].

Stanowisko 10 Grupy Ekspertów AISN

W badaniach porównujących zastosowanie DES i BMS u chorych na cukrzycę pierwszorzędowe punkty końcowe osiągnięto dla stentów Cypher, Endeavor, Taxus i Xience V/Promus, potwierdzając przewagę DES nad BMS w tej grupie pacjentów. Podsumowu-

jąc, AISN zaleca stosowanie DES u chorych na cukrzycę pod warunkiem przyjmowania podwójnej terapii przeciwplatekowej przez okres nie krótszy niż 6 miesięcy od implantacji stentu. W badaniach z zastępczym punktem końcowym stwierdza się większą skuteczność DES o silnym działaniu antyproliferacyjnym (LLL w stencie $\leq 0,2$ mm).

3.2. Rodzaje leków antyproliferacyjnych stosowanych w DES

3.2.a. Sirolimus i jego pochodne

Sirolimus należy do grupy antybiotyków makrolidowych i stosuje się go jako lek immunosupresyjny zapobiegający odrzuceniu organów. Jako inhibitor syntezy DNA zapobiega proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich oraz wzrostowi neointymy naczyń krwionośnych. Mechanizm działania sirolimus polega na zahamowaniu szlaku białka mTOR przez związanie się z wewnątrzkomórkowym receptorem FKBP12. W rezultacie dochodzi do: zwiększenia stężenia inhibitora kinazy zależnej od cyklin (p27kip1), zahamowania fosforylacji białka retinoblastoma (pRb) i zatrzymania podziału komórkowego w fazie G1/S cyklu komórkowego. Ponadto poprzez zahamowanie interleukiny-2 i zmniejszenie liczby limfocytów T i B sirolimus wywiera działanie przeciwzapalne. Zastosowanie w zapobieganiu restenozie w DES znalazły pochodne sirolimusu, takie jak zotarolimus, everolimus czy biolimus (ryc. 1).

3.2.b. Paklitaksel

Paklitaksel należy do alkaloidów i został wyizolowany z kory cisa zachodniego (*Taxus brevifolia*). W przeciwieństwie do grupy pochodnych sirolimusu hamuje podział komórki w fazach G0/G1 i G2/M cyklu komórkowego. Działanie antyproliferacyjne paklitakselu polega na stabilizacji mikrotubuli, co wpływa na ich nagromadzenie i zahamowanie cyklu komórkowego w fazie mitozy. Z powodu silnych właściwości lipofilnych i łatwego przenikania przez błony komórkowe paklitaksel charakteryzuje się dużą dystrybucją tkankową i przedłużonym czasem działania (ryc. 2).

3.3. Bezpieczeństwo

W tabeli 12 przedstawiono metaanalizę większości dostępnych badań randomizowanych i rejestrów porównujących parametry bezpieczeństwa DES (Cypher, Taxus) i BMS [162]. Na podstawie wyników badań z randomizacją wykazano, że zastosowanie DES wiązało się z porównywalną śmiertelnością i liczbą zawałów serca oraz istotnie mniejszą częstością występowania ponownej TVR w porównaniu z BMS. W wynikach rejestrów podkreślano przewagę DES nad BMS pod względem zmniejszenia liczby zgonów i zawałów serca. W związku z tym należy przypomnieć, że restenoza w stencie nie zawsze przebiega łagodnie i w około 10% przypadków

Tabela 10. Zestawienie 10 randomizowanych badań klinicznych porównujących stenty uwalniające leki antyproliferacyjne i stenty metalowe oraz różne rodzaje DES u chorych na cukrzycę. Wszystkie badania miały pierwszorzędkowy zastępczy punkt końcowy. Wyniki wskazują na przewagę DES v. BMS pod względem analizowanych parametrów skuteczności. W badaniach DECODE, DESSERT, DIABETES i SCORPIUS obserwowano istotne zmniejszenie pierwszorzędkowego punktu końcowego (późna utrata światła w segmencie) dla stentów Cypher w porównaniu z BMS w obserwacji 6–9-miesięcznej. Podobnie zastosowanie stentu Cypher wiązało się z mniejszą utratą światła w segmencie w porównaniu ze stentem Taxus w badaniach DES-DIABETES, DiabeDES i ISAR-DIABETES. W badaniu DiabeDES III wykazano istotnie mniejszą utratę światła w stencie Cypher niż Endeavor w obserwacji 10-miesięcznej

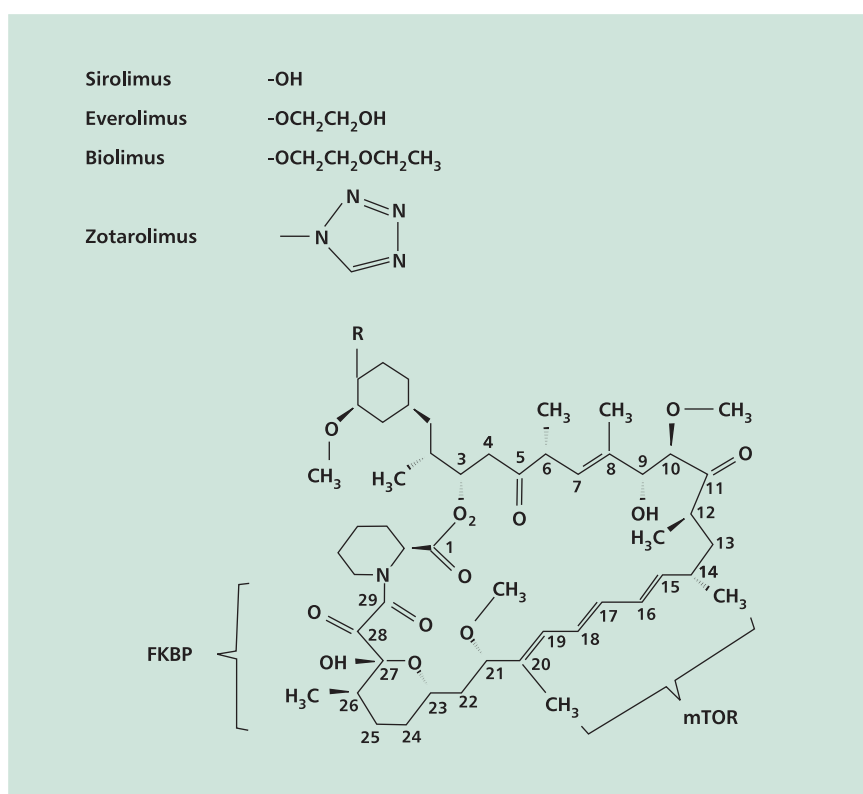
Badanie	Rodzaj testu	DES	Kontrola	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędkowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (DES/ /kontrola)	Średnica naczyń [mm] (DES/ /kontrola)	Długość zwężenia [mm] (DES/ /kontrola)	Utrata światła w stencie [mm] (DES/ /kontrola)	TVR (%) (DES/ /kontrola)	Wynik pierwszorzędkowego punktu końcowego (DES/ /kontrola)	Osiągnięcie pierwszorzędkowego punktu końcowego
DECODE	Bardziej skuteczny	Cypher	BMS	Zastępczy (utrata światła w stencie)	6 miesięcy	54/29	2,5/2,5	15,1/15,0	0,23/1,1*	9,3/27,6 ^a	0,23/1,1*	Tak
DES-DIABETES	Nie mniej skuteczny	Taxus	Cypher	Zastępczy (restenoza w segmencie)	6 miesięcy	200/200	2,8/2,8	27,2/25,8	Brak	7,5/2,0 ^a	20,8/4,0*	(Tak)
DESSERT	Bardziej skuteczny	Cypher	BMS	Zastępczy (utrata światła w stencie)	8 miesięcy	75/75	2,65/2,67	14,7/15,1	0,14/0,96*	5,9/30 ^a	0,14/0,96*	Tak
DiabeDES	Nie mniej skuteczny	Taxus	Cypher	Zastępczy (utrata światła w stencie)	8 miesięcy	77/76	2,70/2,78	17,7/19,4	0,44/0,23*	11,8/6,5	0,44/0,23*	(Tak)
DiabeDES III	Nie mniej skuteczny	Endeavor	Cypher	Zastępczy (utrata światła w stencie)	10 miesięcy	63/64	Brak danych	Brak danych	0,74/0,14*	Brak danych	0,74/0,14*	(Tak)
DIABETES	Bardziej skuteczny	Cypher	BMS	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	9 miesięcy	80/80	2,33/2,35	14,6/15,3	Brak	7,3/31,3 ^a	0,06/0,47*	Tak
ENDEAVOR-IV Diabetic RCT	Nie mniej skuteczny	Endeavor	Taxus	Kliniczny (TVF)	12 miesięcy	241/236	2,68/2,66	12,9/14,0*	0,81/0,56	8,6/9,4	8,6/10,8	Tak
ISAR-DIABETES	Nie mniej skuteczny	Taxus	Cypher	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	6 miesięcy	125/125	2,75/2,70	12,4/13,8	0,46/0,19*	12,0/6,4 ^a	0,67/0,43*	(Tak)
SCORPIUS	Bardziej skuteczny	Cypher	BMS	Zastępczy (utrata światła w segmencie)	8 miesięcy	98/102	2,54/2,66	11,2/11,5	0,22/0,99*	5,3/21,1 ^a	0,17/0,75*	Tak
SPIRIT-V Diabetic RCT	Nie mniej skuteczny	Xience-V/ /Promus (Everolimus)	Taxus-Liberté	Zastępczy (utrata światła w stencie)	9 miesięcy	218/106	2,7/2,8	17,7/18,9	0,19/0,39*	12,1/7,7	0,19/0,39*	Tak

^aPodano wartość dla TLR, gdy nieznane TVR; *p < 0,05; BMS (bare metal stents) — stenty metalowe; DES (drug eluting stents) — stenty uwalniające leki; TLR (target lesion revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja w obrębie implantowanego stentu; TVR (target vessel revascularisation) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia

Tabela 11. Częstość ponownej rewaskularyzacji tego samego zwężenia po 12 miesiącach obserwacji od implantacji stentów uwalniających leki antyproliferacyjne u chorych na cukrzycę. Metaanaliza stentu Cypher obejmuje badania RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS i C-SIRIUS, DIABETES i DECODE na 627 chorych. Metaanalizę stentu Taxus przeprowadzono na podstawie badań TAXUS-II, IV, V i VI i późniejszej analizy 4-letnich wyników badania TAXUS-I (odpowiednio na 814 i 827 chorych). Analiza chorych na cukrzycę insulinozależną obejmuje odpowiednio 152 i 256 pacjentów

	Metaanaliza Cypher		Metaanaliza Taxus	
	BMS	Cypher	BMS	Taxus
TLR — wszyscy chorzy na cukrzycę	24,8%	7,9%*	20,5%	8,0%*
TLR — cukrzyca insulinozależna	25,9%	13,9%	19,1%	7,5%*

*p < 0,05; BMS (*bare metal stents*) — stenty metalowe; DES (*drug eluting stents*) — stenty uwalniające leki; TLR (*target lesion revascularisation*) — ponowna rewaskularyzacja w obrębie implantowanego stentu



Rycina 1. Struktura chemiczna sirolimusu i jego pochodnych w zależności od podstawnika -R grupy makrocyclicznych laktonów. Na rycinie przedstawiono miejsca wiążące białka FKBP12 i mTOR

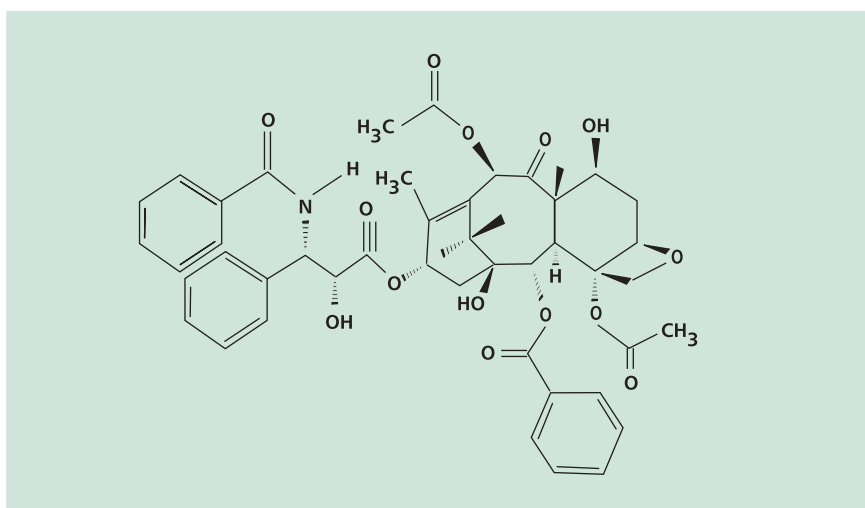
może prowadzić do zawału serca [163–165]. Zmniejszenie częstości restenozy może więc częściowo wyjaśniać tendencję do mniejszej śmiertelności w przypadku DES. Podsumowując, należy uznać, że zastosowanie DES nie wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w porównaniu z BMS.

Podobnie w analizie 1217 chorych po implantacji stentu Endeavor wykazano istotne zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału serca (3,5%) po 3 latach obserwacji w porównaniu z BMS (6,6%). Całkowita śmiertelność wyniosła 3,1% w grupie stentu Endeavor i 4,5%

w grupie BMS [166]. Obecnie brakuje randomizowanych badań klinicznych z oceną pierwszorzędowych punktów końcowych bezpieczeństwa dla DES I i II generacji.

3.4. Zakrzepica w stencie

Zakrzepica w stencie (ST, *stent thrombosis*) stanowi jedno z najgroźniejszych powikłań po implantacji DES, które najczęściej przebiega w postaci zawału serca i w 30–40% przypadków może prowadzić do zgonu sercowo-naczyniowego [167, 168]. W tabeli 13 przedstawiono międzynarodową i ujed-



Rycina 2. Struktura chemiczna paklitakselu

Tabela 12. Metaanaliza badań z randomizacją i rejestrów, porównująca stenty uwalniające leki antyproliferacyjne (Cypher, Taxus) i stenty metalowe pod względem parametrów bezpieczeństwa i skuteczności (śmiertelność, zawał serca, TVR). Podane wartości opisują ryzyko względne (RR) po implantacji DES w porównaniu z BMS — wartość liczbową poniżej 1,0 oznacza przewagę DES nad BMS. Dane z badań randomizowanych wskazują na nieistotny statystycznie trend w kierunku mniejszej śmiertelności i liczby zawałów serca (zmniejszenie RR odpowiednio o 3% i 6%) oraz istotne zmniejszenie częstości TVR (zmniejszenie RR o 55%) dla DES. Dane z rejestrów opisują przewagę DES nad BMS pod względem wszystkich 3 parametrów klinicznych: istotne zmniejszenie śmiertelności o 20%, redukcja liczby zawałów serca o 11% i zmniejszenie TVR o 47%. Wyniki dotyczą 3–4 lat obserwacji

	Śmiertelność	Zawał serca	TVR
Badania randomizowane			
Liczba badań	21	20	16
Liczba pacjentów	8867	8850	7291
RR	0,97	0,94	0,45*
Rejestry			
Liczba badań	28	24	17
Liczba pacjentów	161 232	129 955	73 819
RR	0,80*	0,89*	0,53*

*p < 0,05; BMS (*bare metal stents*) — stenty metalowe; DES (*drug eluting stents*) — stenty uwalniające leki; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; TVR (*target vessel revascularisation*) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia

Tabela 13. Międzynarodowa definicja zakrzepicy w stencie według czasu i prawdopodobieństwa występowania na podstawie kryteriów *Academic Research Consortium*

Kryteria czasowe zakrzepicy w stencie	
Wczesna ST	0–30 dni
Ostra ST	0–24 h
Podostra ST	> 24 h – 30 dni
Późna ST	> 30 dni – 1 rok
Bardzo późna ST	> 1 roku
Prawdopodobieństwo zakrzepicy w stencie	
Pewna ST	Potwierdzona angiograficznie: — przepływ TIMI 0 z brakiem przepływu w miejscu implantowanego stentu — przepływ TIMI 1–3 w miejscu implantowanego stentu z cechami tworzenia skrzepliny i objawami klinicznymi/EKG/enzymatycznymi ostrego zespołu wieńcowego Potwierdzona patomorfologicznie: obecność skrzepliny w trombektomii lub badaniu autopsyjnym
Prawdopodobna ST	Zgon z nieznanych przyczyn < 30 dni od implantacji stentu Zawał serca z obszaru ukrwienia stentowanej tętnicy bez innej znanej przyczyny
Możliwa ST	Zgon z nieznanych przyczyn ≥ 30 dni od implantacji stentu

ST (*stent thrombosis*) — zakrzepica w stencie

Tabela 14. Częstość pewnej i prawdopodobnej zakrzepicy w stentach uwalniających leki antyproliferacyjne według kryteriów *Academic Research Consortium* po 4 (Cypher i Taxus) i 3 latach (Endeavor) obserwacji w porównaniu ze stentami metalowymi. Dane dla stentu Cypher pochodzą z metaanalizy badań: RAVEL-, SIRIUS-, E-SIRIUS- i C-SIRIUS. Dane dla stentu Taxus opracowano na podstawie metaanalizy badań: TAXUS-I-, -II-, -IV- i -V. Metaanaliza poświęcona stentowi Endeavor opiera się na badaniach: ENDEAVOR-I-, -II-, -II-CA-, -III-, -IV i E-PK. Jak widać, nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania zakrzepicy w stencie pomiędzy DES a BMS po 3 i 4 latach obserwacji od implantacji stentu

Cypher		Taxus		Endeavor	
Stent metalowy o tej samej konstrukcji (BMS)	Cypher (DES)	Stent metalowy o tej samej konstrukcji (BMS)	Taxus (DES)	Stent metalowy o tej samej konstrukcji (BMS)	Endeavor (DES)
1,7% (n = 870)	1,5% (n = 878)	1,4% (n = 1397)	1,8% (n = 1400)	1,5% (n = 596)	0,7% (n = 2132)

BMS (*bare metal stents*) — stenty metalowe; DES (*drug eluting stents*) — stenty uwalniające leki

noliconą definicję ST według kryteriów *Academic Research Consortium* (ARC) [169]. Uważa się, że do najsilniejszych czynników ryzyka zakrzepicy w DES należą: przedwczesne odstawienie podwójnej terapii przeciwplatekowej, niedopięcie stentu, obecność choroby nowotworowej, pośrednie (50–70%) zmiany miażdżycowe położone proksymalnie i dystalnie do implantowanego stentu, przepływ TIMI < 3 po PCI, niepokryta stentem dyssekcja, zwężenie na rozwidleniu, frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 30%, choroba tętnic obwodowych, młodszy wiek oraz odczyn zapalny na lek antyproliferacyjny lub polimer [170].

Pierwsze dane na temat ryzyka ST w DES pochodzą z badania BASKET-LATE, w którym odnotowano 2-krotnie większą częstość późnej i bardzo późnej zakrzepicy w DES w porównaniu z BMS (2,6% v. 1,3%) [171]. Jednak po uwzględnieniu pierwszych 4 tygodni od implantacji stentu liczba zgonów i zawałów serca w grupach DES i BMS była porównywalna. Podobnie w wynikach innych badań wykazano nieznacznie rzadsze występowanie wczesnej zakrzepicy w DES i częstsze występowanie późnej zakrzepicy w DES w porównaniu z BMS [172, 173]. W badaniu BASKET-PROVE, w którym oceniano bezpieczeństwo DES w tętnicach o dużej średnicy, po 2 latach obserwacji nie odnotowano istotnej różnicy w częstości zgonów, zawałów serca i zakrzepicy w DES (Cypher i Xience V) w porównaniu z BMS [21]. W tabeli 14 zamieszczono zestawienie najważniejszych metaanaliz, w których nie wykazano istotnej różnicy w występowaniu ST dla stentów Cypher, Taxus i Endeavor w porównaniu z BMS po 3 oraz 4 latach obserwacji [166, 168]. Podsumowując, analiza randomizowanych badań klinicznych z ujednoliconą definicją ST według kryteriów ARC wskazuje na podobne ryzyko zakrzepicy w DES w porównaniu z BMS (przynajmniej dla stentów Cypher, Taxus, Endeavor i Xience V/Promus). Należy jednak pamiętać, że wnioski te odnoszą się jedynie do populacji chorych włączonych do randomizowanych badań klinicznych i mogą się znacznie różnić w przypadku zastosowania DES poza wskazaniami rejestracyjnymi [174].

Nie istnieją długoterminowe obserwacje, które porównują częstość występowania zakrzepicy w różnych rodzajach DES. W badaniach SPIRIT-II, SPIRIT-III i COMPARE odnotowano rzadsze występowanie ST dla stentów Xience V w porównaniu ze stentami Taxus w obserwacji 2-letniej (odpowiednio 0,9% v. 1,4%, 1,3% v. 1,7% oraz 0,9% v. 3,9%) [175–177]. Podobnie w metaanalizie obejmującej 6788 chorych włączonych do badań SPIRIT-II, SPIRIT-III, SPIRIT-IV i COMPARE wykazano istotnie mniejszą częstość pewnej i prawdopodobnej ST dla stentów Xience V w porównaniu ze stentami Taxus po 12 miesiącach obserwacji (istotne zmniejszenie ST o 65%) [178]. Natomiast w badaniach porównujących stenty Xience V i Cypher — EXCELLENT, ISAR TEST-4 i SORT OUT IV — nie zaobserwowano istotnej różnicy w występowaniu pewnej i prawdopodobnej zakrzepicy odpowiednio w obserwacji 12-, 24- i 9-miesięcznej [67, 68, 76]. Co ciekawe, w badaniu ZEST stenty Cypher okazały się bardziej bezpieczne pod względem ST zarówno od stentów Taxus, jak i Endeavor po 12 miesiącach obserwacji (0% v. 0,8% v. 0,7%) [61].

Częstość występowania ST po implantacji DES poza wskazaniami rejestracyjnymi można w przybliżeniu określić na podstawie rejestrów klinicznych. W rejestrze Bern/Rotterdam, obejmującym 8146 chorych ze złożoną anatomią zwężeń, odnotowano 0,6% pewnych (udokumentowanych angiograficznie) późnych i bardzo późnych przypadków zakrzepicy w DES na rok [179]. Podobne wyniki z częstością ST 1,8% na 3 lata uzyskali autorzy rejestru na 5342 chorych [180]. Wadą wspomnianych obserwacji jest brak grupy kontrolnej, którą w przypadku zastosowania DES poza wskazaniami rejestracyjnymi powinni stanowić chorzy po CABG [181, 182]. Dotychczas jedyne takie porównanie przeprowadzono w badaniu SYNTAX, w którym częstość ST (3,3%) po implantacji DES była niemal identyczna jak objawowa okluzja pomostów naczyniowych (3,4%) u chorych po CABG w obserwacji 12-miesięcznej [124]. Mimo to po 2 latach obserwacji w grupie DES odnotowano istotnie większy przyrost zawałów serca w porównaniu z CABG (1,2% v. 0,1%), co może sugerować podwyższone ryzyko późnej ST dla wskazań pozarejestracyjnych.

Tabela 15. Okres stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej u chorych z migotaniem przedsionków po implantacji stentów uwalniających leki antyproliferacyjne

Sytuacja kliniczna	Rodzaj stentu	Zalecany okres dawkowania DAPT
Elektwny zabieg PCI	DES	3 (DES uwalniający „-olimus”; sirolimus, everolimus, takrolimus) do 6 miesięcy (DES uwalniający paklitaksel): potrójna terapia przeciwkrzepliwa antagonistą witaminy K (INR 2,0–2,5) + kwas acetylosalicylowy \leq 100 mg/d. + kłpidogrel 75 mg/d. Do 12 miesięcy: antagonistą witaminy K (INR 2,0–2,5) + kłpidogrel 75 mg/d. (lub kwas acetylosalicylowy 100 mg/d.) Przewlekłe: sam antagonistą witaminy K (INR 2,0–3,0)
Ostry zespół wieńcowy	DES	6 miesięcy: potrójna terapia przeciwkrzepliwa antagonistą witaminy K (INR 2,0–2,5) + kwas acetylosalicylowy \leq 100 mg/d. + kłpidogrel 75 mg/d. Do 12 miesięcy: antagonistą witaminy K (INR 2,0–2,5) + kłpidogrel 75 mg/d. (lub kwas acetylosalicylowy 100 mg/d.) Przewlekłe: sam antagonistą witaminy K (INR 2,0–3,0)

DES (*drug eluting stents*) — stenty uwalniające leki; DAPT (*dual antiplatelet therapy*) — podwójna terapia przeciwplatekowa; INR (*international normalised ratio*) — znormalizowany wskaźnik międzynarodowy; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłona angioplastyka wieńcowa

cyjnych DES [183]. Z kolei w badaniu CARDia, do którego włączono 510 chorych na cukrzycę, nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego bezpieczeństwa (zgon, udar mózgu i zawał serca) w grupach DES v. CABG w obserwacji 12-miesięcznej [161]. Z pewnością jeszcze więcej o występowaniu zakrzepicy w DES poza wskazaniami rejestracyjnymi będzie można się dowiedzieć po ogłoszeniu wyników badania FREEDOM z pierwszorzędnym klinicznym punktem bezpieczeństwa (zgon z wszystkich przyczyn, niezakończony zgonem zawał serca i udar mózgu), do którego planuje się włączyć około 2000 chorych na cukrzycę.

3.5. Podwójne leczenie przeciwplatekowe

W aktualnych wytycznych postępowania ESC rekomenduje się stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) przez [128]:

- 6–12 miesięcy u chorych po implantacji DES w stabilnej chorobie wieńcowej;
- 1 rok u chorych z ostrym zespołem wieńcowym niezależnie od metody jego rewaskularyzacji (rekomendowany okres przyjmowania DAPT po ostrym zespole wieńcowym obowiązuje zarówno pacjentów po zawał serca STEMI, NSTEMI, jak i osoby z niestabilną chorobą wieńcową).

W przypadku konieczności przeprowadzenia planowego zabiegu operacyjnego u chorych po implantacji DES zaleca się jego wykonanie co najmniej 12 miesięcy od procedury PCI/rozpoczęcia DAPT (klasa zaleceń I) i optymalnie w czasie leczenia kwasem acetylosalicylowym [184].

Ponadto zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC dotyczącymi postępowania w migotaniu przedsionków nie zaleca się stosowania DES u chorych leczonych przeciwkrzepliwie poza uzasadnionymi merytorycznie sytuacjami klinicznymi (np. długie zwężenie, mała średnica tętnicy wieńcowej, cukrzyca itp.),

w których przewiduje się istotne korzyści w porównaniu z BMS [185]. Podobnie w przypadku dużego ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych (punktacja w skali HAS-BLED \geq 3) DES nie powinny być stosowane. W tabeli 15 przedstawiono zalecany okres dawkowania DAPT po implantacji DES u chorych z migotaniem przedsionków i wysokim lub umiarkowanym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Według opinii ekspertów AISN zalecenia te są kontrowersyjne, ponieważ nie oparto ich na dowodach wynikających z badań randomizowanych, a 12-miesięczne stosowanie DAPT po implantacji DES jest powszechnie uznane za najbardziej bezpieczny schemat leczenia.

Zalecane wytyczne postępowania opierają się głównie na wynikach badań obserwacyjnych i rejestrów, w których przedwczesne (< 6 miesięcy) odstawienie DAPT należało do najsilniejszych niezależnych czynników predykcyjnych zakrzepicy w DES [186, 187]. Jak dotąd nie istnieją jednak randomizowane badania kliniczne oceniające optymalny czas DAPT po implantacji DES. Dodatkowo dostępne są sprzeczne dane dotyczące wpływu przedłużonej DAPT (> 6 miesięcy) na zmniejszenie częstości występowania zgonu, zawału serca i ST u chorych po implantacji DES. Średni czas pomiędzy odstawieniem DAPT a wystąpieniem ST w DES wynosi 9 dni dla pierwszych 6 miesięcy od PCI w porównaniu ze 104 dniami dla okresu powyżej 6 miesięcy od PCI [187, 188]. Ponadto na uwagę zasługuje fakt, że jedynie u poniżej 1% chorych, którzy odstawią DAPT, rozwinie się ST [189], podczas gdy zakrzepica w DES często występuje u chorych obecnie leczonych DAPT [187]. Przykładem jest badanie Rotterdam-Bern, w którym 87% chorych z wczesną i 23% z późną zakrzepicą otrzymywało DAPT w czasie ST [179]. Podobnie obserwacje dużych rejestrów, oceniających korzyści z przedłużonej DAPT, dają sprzeczne wyniki. Park i wsp. [190] wykazali brak jakiegokolwiek wpływu DAPT > 12 miesięcy na występowanie ST u 2,851 chorych po implantacji DES. Natomiast w rejestrze TYCOON

stwierdzono istotnie mniejszą częstość wszystkich ST, w tym bardzo późnej ST w grupie otrzymującej DAPT przez okres 24- v. 12-miesięcy (odpowiednio 0,4% v. 3% oraz 0% v. 2%) w obserwacji 4-letniej [191].

Obecnie realizowane są pierwsze randomizowane badania kliniczne oceniające optymalny czas trwania DAPT. Badania ISAR-SAFE i OPTIMIZE zaprojektowano w celu porównania 12-miesięcznej v. 6-miesięcznej (ISAR-SAFE) lub 3-miesięcznej (OPTIMIZE) podwójnej terapii przeciwplateletkowej (kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel) [192, 193]. Z kolei do badania DAPT planuje się włączyć powyżej 20 000 chorych po implantacji BMS lub DES, którzy zostaną losowo przydzieleni do grupy 12- lub 30-miesięcznego podwójnego leczenia przeciwplateletkowego (kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel) [194].

Wydaje się, że trudności z określeniem optymalnego czasu DAPT mogą się okazać nieaktualne z powodu wprowadzenia nowych leków przeciwplateletkowych. Prasugrel jest inhibitorem receptora płytkowego P2Y₁₂ dla ADP silniejszym niż tiklopidyna i kłopidogrel. Osiąga on swoje maksymalne działanie już po 60 minutach od podania doustnego w porównaniu z 2–6 h dla kłopidogrelu [195]. W badaniu TRITON-TIMI 38, obejmującym ponad 13 000 chorych z ostrym zespołem wieńcowym, zastosowanie prasugrelu wiązało się z istotnym zmniejszeniem pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca i udar mózgu) oraz częstości ST w porównaniu z kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg) [196]. Redukcja powikłań zakrzepowych w DES była jednak związana z podwyższonym ryzykiem dużych i śmiertelnych powikłań krwotocznych w grupie prasugrelu. Kolejnym nowym i obiecującym lekiem przeciwplateletkowym jest tikagrelor, który jako odwracalny inhibitor receptora płytkowego P2Y₁₂ dla ADP istotnie zmniejszył częstość pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu) oraz częstość ST (1,3% v. 1,9%) w porównaniu z kłopidogrelem [197]. Co ciekawe, podanie tikagreloru wpływało na zmniejszenie ryzyka dużych krwawień związanych z CABG przy większym ryzyku dużych krwawień niezwiązanych z CABG [198]. W tabeli 16 przedstawiono schemat dawkowania leków przeciwplateletkowych u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Tabela 16. Dawkowanie leków przeciwplateletkowych u chorych z ostrym zespołem wieńcowym

	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca
Kłopidogrel	300–600 mg	75–150 mg
Prasugrel	60 mg	10 mg
Tikagrelor	180 mg	2 × 90 mg

Podsumowując, istnieją pewne dane na temat korzyści z DAPT przez okres pierwszych 6 miesięcy od implantacji DES [179]. Wydaje się jednak, że niektóre grupy chorych (duże ryzyko powikłań zakrzepowych, pacjenci po implantacji DES I generacji, oporność na kłopidogrel) powinny otrzymywać przedłużone DAPT przez okres co najmniej 12 miesięcy od PCI pod warunkiem wykluczenia podwyższonego ryzyka powikłań krwotocznych [128]. Ostatnio przeważa pogląd, że (bardzo) późna ST w DES może wynikać z opóźnionej reakcji zapalnej na składowe kompleksu lek–polimer [199].

Stanowisko 11 Grupy Ekspertów AISN

Grupa ekspertów AISN zaleca stosowanie DAPT po implantacji DES w stabilnej chorobie wieńcowej przez okres co najmniej 6 miesięcy, a w wybranych grupach chorych, jak na przykład pacjenci po przebytym OZW, przez okres 12 miesięcy. U osób wymagających stosowania przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego można podawać DAPT i doustny antykoagulant zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 15, jednak ze względu na brak wyników badań randomizowanych potwierdzających te schematy postępowania nie wyklucza się łącznego stosowania DAPT i leczenia doustnym antykoagulantem przez 12 miesięcy.

3.6. Wskazania do implantacji DES

Według wytycznych ESC DES o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w randomizowanych badaniach klinicznych są rekomendowane w niemal wszystkich sytuacjach klinicznych i rodzajach zmian w tętnicach wieńcowych [128]. Do względnych przeciwwskazań zastosowania DES należy możliwość przedwczesnego odstawienia DAPT (tab. 17).

Tabela 17. Względne przeciwwskazania do zastosowania stentów uwalniających leki antyproliferacyjne

Przeciwwskazania do DES
Trudny do zebrania wywiad kliniczny, szczególnie w przebiegu stanów ostrych (STEMI lub wstrząs kardiogeny)
Przewidywany brak współpracy ze strony chorego (m.in. pacjenci z wieloma chorobami obciążającymi i polifarmacją)
Operacja w trybie przyspieszonym wymagająca przerwania DAPT
Podwyższone ryzyko powikłań krwotocznych
Potwierdzone uczulenie na kwas acetylosalicylowy lub kłopidogrel/prasugrel/tikagrelor
Bezwzględne wskazanie do długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego

DES (*drug eluting stents*) — stenty uwalniające leki; DAPT (*dual antiplatelet therapy*) — podwójna terapia przeciwplateletkowa; STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Tabela 18. Charakterystyka dostępnych i zapowiadanych na polskim rynku stentów uwalniających leki antyproliferacyjne. Podano zarówno liczbę wszystkich badań randomizowanych uwzględnionych w stanowisku Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych (AISN), jak i liczbę badań randomizowanych z pierwszorzędnym klinicznym punktem końcowym

DES	Firma	Platforma stentu	Polimer/ /nośnik	Lek anty- proliferacyjny	Liczba badań randomizowanych	Liczba badań randomizowanych z pierwszorzędnym klinicznym punktem kończącym
BioFreedom	Biosensors	BioFlex II	Brak	Biolimus A9	1	0
BioMatrix Flex	Biosensors/ /Krauth-Invatec	S-Stent	Biodegradowalny	Biolimus A9	2	1
Cypher/ /Cypher Select/ /Cypher Select Plus	Cordis (J&J)	Bx-Velocity/ /Select	Niebio- degradowalny	Sirolimus	60	21
Endeavor/ /Endeavor Sprint	Medtronic	Driver (kobaltowo- -chromowa)	Niebio- degradowalny	Zotarolimus	9	5
LUC-Chopin	Balton	Chopin	Biodegradowalny	Paklitaksel	0	0
Nevo	Cordis (J&J)	Kobaltowo- -chromowa	Biodegradowalny	Sirolimus	1	0
Nobori	Terumo	Zmodyfikowany S-Stent	Biodegradowalny	Biolimus A9	2 (2 fazy)	0
Resolute	Medtronic	Driver (kobaltowo- -chromowa)	Niebio- degradowalny	Zotarolimus	2	2
Taxus Express/ /Taxus-Liberté	Boston Scientific	Express/Liberté	Niebio- degradowalny	Paklitaksel	51	25
TITAN-2*	Hexacath	Helistent	Brak	Brak (tlenek azotku- -tytanu)	2	1
Xience-V/ /Promus	Abbott/Boston Scientific	Multi-Link Vision (kobaltowo- -chromowa)	Niebio- degradowalny	Everolimus	11	6
Yukon	Translumina	Yukon/Yukon Choice	Brak	Sirolimus	2	0

*Dodatkowo w tabeli zamieszczono stent TITAN-2, który jako stent nieuwalniający leku antyproliferacyjnego pokryty tlenkiem azotku-tytanu; DES (*drug eluting stents*) — stenty uwalniające leki

Zastosowanie DES w szczególnych rodzajach zmian w tętnicach wieńcowych powinno zależeć od danej sytuacji klinicznej i charakterystyki pacjenta. W wybranych przypadkach zawału serca STEMI zarówno stenty Cypher, jak i Taxus okazały się skuteczne (TYPHOON, HORIZONS-AMI, PASEO i ZEST-AMI) w obserwacji 2–4-letniej [200, 201]. Dotychczas nie istnieją badania

z klinicznym punktem końcowym, które potwierdziłyby przewagę któregoś z DES w leczeniu rewaskularyzacyjnym pacjentów z cukrzycą lub ze zwężeniami w tętnicach o mniejszym kalibrze [159]. W badaniach z zastępczym punktem końcowym sugeruje się jednak większą skuteczność DES o silnym działaniu antyproliferacyjnym (LLL w stencie $\leq 0,2$ mm) [202].

Tabela 19. Zalecane stenty uwalniające leki antyproliferacyjne, które osiągnęły kliniczny lub zastępczy pierwszorzędowy punkt końcowy (w kolejności alfabetycznej). Z wyjątkiem badań LEADERS i RESOLUTE-AC skuteczność DES oceniano wyłącznie w zwężeniach *de novo* tętnic natywnych; na podstawie wytycznych ESC 2010

DES	Lek	Badania
Wysoki poziom wiarygodności dowodów: skuteczność DES potwierdzono w randomizowanych badaniach z pierwszorzędowym klinicznym punktem końcowym		
BioMatrix Flex (Biosensors)	Biolimus A9	LEADERS
Cypher (Cordis/J&J)	Sirolimus	SIRIUS
Endeavor (Medtronic)	Zotarolimus	ENDEAVOR-II, -III i -IV
Resolute (Medtronic)	Zotarolimus	RESOLUTE-AC
Taxus-Liberté/Element (Boston Scientific)	Paklitaksel	TAXUS-IV i -V, PERSEUS-WH
Xience-V (Abbott/Boston Scientific)	Everolimus	SPIRIT-III i -IV
Umiarkowany poziom wiarygodności dowodów: skuteczność DES potwierdzono w randomizowanych badaniach z pierwszorzędowym zastępczym punktem końcowym		
Nevo (Cordis/J&J)	Sirolimus	NEVO RES I
Nobori (Terumo)	Biolimus A9	NOBORI-I Faza 1 i 2
Yukon (Translumina)	Sirolimus	ISAR-TEST

DES (*drug eluting stents*) — stenty uwalniające leki

3.7. Zalecane DES na podstawie randomizowanych badań klinicznych

Ocenia się, że do tej pory przeprowadzono ponad 100 badań randomizowanych z DES na > 60 000 chorych [128]. Jednak długoterminowe obserwacje odległe (≥ 5 lat) istnieją jedynie dla stentów Cypher, Taxus i Endeavor. Ponadto siła dowodów poszczególnych badań z randomizacją jest bardzo zróżnicowana i zależy od wybranego punktu końcowego (kliniczny lub zastępczy) [203]. Należy podkreślić, że w przypadku DES nie obowiązuje efekt klasy — niektóre DES okazały się nieskuteczne i/lub szkodliwe.

W tabeli 18 przedstawiono większość dostępnych lub zapowiadanych na polskim rynku DES. Zauważalne są duże różnice pod względem liczby i siły dowodów badań randomizowanych dla poszczególnych DES.

W tabeli 19 uwzględniono 9 rodzajów DES zalecanych przez AISN zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC [128]. Wysoki poziom wiarygodności dowodów obowiązuje dla 6 DES, które osiągnęły pierwszorzędowy kliniczny punkt końcowy w badaniach randomizowanych (w kolejności alfabetycznej): BioMatrix Flex, Cypher, Endeavor, Resolute, Taxus Liberté/Element i Xience V/Promus.

3.8. Wskazania do zastosowania balonów uwalniających leki antyproliferacyjne

Zastosowanie balonów uwalniających paklitaksel zakłada dużą lipofilność leku, która ma gwarantować odpowiednie stężenie paklitakselu bezpośrednio po angioplastyce balonowej, nawet w przypadku krótkiego kontaktu powierzchni balonu i ściany naczynia. W opublikowanych dotychczas

3 badaniach randomizowanych dotyczących leczenia restenozy po implantacji BMS (PACCOATH-ISR-I i -II, PEPCAD-II-ISR) zastosowanie balonu uwalniającego paklitaksel (Paccocath/SeQuent) wiązało się z większą skutecznością odległą w porównaniu z klasyczną angioplastyką balonową lub implantacją DES [94–96]. Badania te przeprowadzono jednak na niewielkich grupach pacjentów z pierwszorzędowym angiograficznym punktem końcowym (tab. 5).

Według wytycznych ESC zastosowanie DEB, jako alternatywy dla DES, powinno być obecnie rozważane jedynie u chorych z restenozą po implantacji BMS (klasa zaleceń IIa) [128].

Stanowisko 12 Grupy Ekspertów AISN

Ponieważ DEB, podobnie jak DES, różnią się między sobą sposobem wiązania leku z balonem oraz kinetyką jego uwalniania, AISN zaleca stosowanie tylko tych DEB, których skuteczność potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych u chorych z restenozą w BMS (patrz tab. 5).

Piśmiennictwo

1. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network metaanalysis. *Lancet*, 2007; 370: 937–948.
2. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 2007; 356: 989–997.

3. Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 2007; 356: 998–1008.
4. Kastrati A, Mehilli J, Pache J et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1030–1039.
5. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: S1–S42.
6. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2784–2814.
7. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, 2007; 115: 1440–1455.
8. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1009–1019.
9. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: looking forward. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: S43–S78.
10. Silber S, Borggrefe M, Böhm M et al. Drug-eluting coronary stents and drug eluting balloon catheters: summary of the position papers of the DGK. *Clin Res Cardiol*, 2008; 97: 548–563.
11. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005; 26: 804–847.
12. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 216–235.
13. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation*, 2005; 112: 2833–2839.
14. Biondi-Zoccai G, Agostini P, Sheiban I. Last nail in the coffin of late lumen loss? *EuroInterv*, 2008; 4: 29–32.
15. Park SJ, Shim WH, Ho DS et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1537–1545.
16. Park DW, Hong MK, Mintz GS et al. Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late “catch-up” phenomenon from ASPECT Study. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2432–2439.
17. Wang TY, Hasselblad V, Peterson JL et al. The Cobalt chromium STent with Antiproliferative for Restenosis II (COSTAR II) trial study design: advancing the active-control evaluation of second-generation drug-eluting stents. *Am Heart J*, 2007; 153: 743–748.
18. Krucoff MW, Kereiakes DJ, Petersen JL et al. A novel bioresorbable polymer paclitaxel-eluting stent for the treatment of single and multivessel coronary disease: primary results of the COSTAR (Cobalt Chromium Stent With Antiproliferative for Restenosis) II study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1543–1552.
19. Silber S. RESOLUTE — Klinisches Studienprogramm: Der nächste logische Schritt. Symposium: DES Rückschläge und Fortschritte: 74. Jahrestagung der DGK, Mannheim 2008.
20. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*, 2005; 366: 921–992.
21. Kaiser C, Galatius S, Erne P et al. Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents in Large Coronary Arteries. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2310–2319.
22. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long *de novo* lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 1110–1115.
23. Pache J, Dibra A, Mehilli J et al. Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1262–1268.
24. Mancone M, Sardella G, Conti G et al. A prospective, randomized trial of selective versus routine paclitaxel-eluting stent use in patients with multivessel disease: cost-effectiveness analysis at 12 through 24 months (the CHREDIT trial). TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2007.
25. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with *de novo* coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation*, 2004; 109: 1948–1954.
26. Maresta A, Varani E, Balducelli M et al. Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the italian multicenter randomized DESSERT Study). *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1560–1566.
27. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*, 2005; 112: 2175–2183.
28. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation*, 2006; 114: 798–806.
29. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*, 2003; 362: 1093–1099.
30. Morice MC, Besthorn HP, Carrié D et al. Direct stenting of *de novo* coronary stenoses with tacrolimus-eluting versus carbon-coated carbostents. The randomized JUPITER II trial. *EuroIntervention*, 2006; 2: 45–52.
31. Lemos PA. Percutaneous intervention with biodegradable-polymer based paclitaxel-eluting, sirolimuseluting, or bare stents for the treatment of *de novo* coronary lesions (PAINT). *EuroPCR*, Barcelona, Late Breaking Trials, 2008.
32. Suttrop MJ, Laarman GJ, Rahel BM et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation*, 2006; 114: 921–928.
33. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with *de Novo* Native Coronary Artery Lesions. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1773–1780.
34. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 491–497.
35. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S et al. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 449–455.
36. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE et al. High-dose 7-hexanoyl-taxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascu-

- larization: one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1368–1372.
37. Baumgart D, Klauss V, Baer F. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1627–1634.
 38. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA*, 2004; 292: 2727–2734.
 39. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1315–1323.
 40. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroInterv*, 2005; 1: 157–164.
 41. Grube E, Hauptmann K, Buellesfeld L et al. Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting stent with a biodegradable polymer coating. *EuroInterv*, 2005; 1: 53–57.
 42. Grube E, Silber S, Hauptmann KE et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for *de novo* coronary lesions. *Circulation*, 2003; 107: 38–42.
 43. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*, 2003; 108: 788–794.
 44. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004; 350: 221–231.
 45. Stone GW, Ellis SG, Cannon L et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 294: 1215–1223.
 46. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*, 2005; 112: 3306–3313.
 47. Kirtane AJ, Stone G. Comprehensive meta-analysis of DES vs BMS randomized trials and registries. ACC, Chicago, Late Breaking Trials, 2008.
 48. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*, 2005; 353: 663–670.
 49. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A et al. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J*, 2006; 27: 260–266.
 50. Kim YH, Park SW, Lee SW et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation*, 2006; 114: 2148–2153.
 51. Morice MC, Colombo A, Meier B et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in *de novo* coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 295: 895–904.
 52. Windecker S, Remondino A, Eberli FR et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 2005; 353: 653–662.
 53. Galløe AM, Thuesen L, Kelbaek H et al. SORT OUT II: a prospective, multi-center, large-scale randomized trial of Paclitaxel- and Sirolimus-eluting stents in „real-world“ lesions: nine-month clinical results. TCT, Late Breaking Trials, 2006.
 54. Han YL, Wang XZ, Jing QM et al. Comparison of Rapamycin and Paclitaxel eluting stent in patients with multi-vessel coronary disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2006; 34: 123–126.
 55. Petronio AS, De Carlo M, Branchitta G et al. Randomized comparison of sirolimus and paclitaxel drug-eluting stents for long lesions in the left anterior descending artery: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 539–546.
 56. Chieffo A, Romagnoli E, Ferrari A et al. Randomized comparison between Sirolimus (Cypher)/Sirolimus-analogous (Xience; Promus) vs Paclitaxel (Taxus vs Costar) eluting stents in coronary lesions: a single center experience (the ABSOLUTE trial). TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2007.
 57. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2440–2447.
 58. Leon M. ENDEAVOR IV: a randomized comparison of a Zotarolimus-eluting stent and a Paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2007.
 59. Byrne RA, Mehili J, Iijima R et al. A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial v. polymer-based drug-eluting stents. *Eur Heart J*, 2009; 30: 923–931.
 60. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet*, 2010; 375: 1090–1099.
 61. Park DW, Kim YH, Yun SC et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization: the ZEST (Comparison of the Efficacy and Safety of Zotarolimus-Eluting Stent with Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stent for Coronary Lesions) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1187–1195.
 62. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*, 2006; 2: 286–294.
 63. Stone GW, Midei M, Newman W et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*, 2008; 299: 1903–1913.
 64. Stone GW, Rizvi A, Newman W et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1663–1674.
 65. Grube E. SPIRIT V Diabetic RCT 9-month angiographic and 1-year clinical follow-up. Late Breaking Registries and Trial Updates, EuroPCR, Paris 2010.
 66. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*, 2010; 375: 201–209.
 67. Kim HS. EXCELLENT: A Prospective Randomized Trial of Everolimus-Eluting Stents and Sirolimus-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
 68. Jensen LO. SORT OUT 4: A Prospective Randomized Trial of Everolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
 69. Chieffo A, Romagnoli E, Ferrari A. Randomized comparison between Sirolimus (Cypher)/Sirolimus-analogous (Xience; Promus) vs Paclitaxel (Taxus vs Costar) eluting stents in coronary lesions: a single center experience (the ABSOLUTE trial). TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2007.
 70. Lee CW. A Prospective, Randomized, Controlled Trial of a Stent Eluting Cilostazol and Paclitaxel. TCT, San Francisco, Late Breaking Trials, 2009.

71. Grube E. BIOFREEDOM: A Prospective Randomized Trial of Polymer-Free Biolimus A9-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
72. Verheye S. A randomized, multicenter study of the Pimecrolimus-eluting and Paclitaxel-eluting coronary stent system in patients with *de novo* lesions of the native coronary arteries (the GENESIS trial). ACC, Chicago, Late Breaking Trials, 2008.
73. Adriaenssens T, Mehilli J, Wessely R et al. Does addition of estradiol improve the efficacy of a rapamycin-eluting stent? Results of the ISAR-PEACE randomized trial. J Am Coll Cardiol, 2007; 49: 1265–1271.
74. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R et al. Randomized trial of a non-polymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. Circulation, 2006; 113: 273–279.
75. Mehilli J, Byrne RA, Wiecek A et al. Randomized trial of three Rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. Eur Heart J, 2008; 29: 1975–1982.
76. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S et al. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. Eur Heart J, 2009; 30: 2441–2449.
77. Mehilli J. ISAR-TEST-5: A Prospective Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus-Probucol-Eluting Stents Compared to Zotarolimus-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
78. Windecker S, Serruys PW, Wandel S et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. Lancet, 2008; 372: 1163–1173.
79. Spaulding C. Sirolimus-Eluting Coronary Stent Yields Superior Results to Taxus Liberté Stent in Pivotal Clinical Trial. EuroPCR, Barcelona, Late Breaking Trials, 2009.
80. Chevalier B, Serruys PW, Silber S et al. Randomised comparison of Nobori®, Biolimus A9™-eluting coronary stent with a Taxus®, paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori 1 trial. EuroIntervention. 2007; 2: 426–434.
81. Chevalier B, Silber S, Park SJ et al. Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial-Phase 2. Circ Cardiovasc Interv, 2009; 2: 188–195.
82. Takeshita S. A randomised comparison of Nobori biolimus A9 eluting-stent with Cypher sirolimus eluting stent for coronary revascularisation in Japanese population. EuroPCR, Paris, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2010.
83. Serruys PW, Silber S, Garg S et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. N Engl J Med, 2010; 363: 136–146.
84. Klomp M. TRIAS HR: DES Outperform Genous Stent in High-Risk Patients. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
85. A randomized, controlled, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of zotarolimus- versus paclitaxel-eluting stents in *de novo* occlusive lesions in coronary arteries The ZoMaxx I trial. JACC Cardiovasc Interv, 2008; 1: 524–532.
86. Gray W, Yeung A. A randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the ZoMaxx™ drug-eluting coronary stent system compared to the Taxus Express™ Paclitaxel-eluting coronary stent system in *de novo* coronary artery lesions (the ZOMAXX II trial). EuroPCR, Barcelona, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2008.
87. Windecker S. Long-term comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. ESC, Stockholm, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2010.
88. Schiele F, König A, Rieber J et al. Intravascular ultrasound assessment of sirolimus-eluting stent implantation versus beta-irradiation for the treatment of in-stent restenosis. Results of the randomized BRADES trial. ESC, Vienna, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2007.
89. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. JAMA, 2005; 293: 165–171.
90. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernandez R et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. J Am Coll Cardiol, 2006; 47: 2152–2160.
91. Holmes DR, Jr, Teirstein P, Satler L et al. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. JAMA, 2006; 295: 1264–1273.
92. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. JAMA, 2006; 295: 1253–1263.
93. Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL et al. Two-year clinical outcomes after paclitaxel-eluting stent or brachytherapy treatment for bare metal stent restenosis: the TAXUS V ISR trial. Eur Heart, 2008; 29: 1625–1634.
94. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. N Engl J Med, 2006; 355: 2113–2124.
95. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated catheter. Clin Res Cardiol, 2008; 97: 773–781.
96. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. Circulation, 2009; 119: 2986–2994.
97. Hamm CW. Paclitaxel-eluting PTCA-balloon in combination with the Coroflex Blue stent vs the sirolimus coated Cypher stent in the treatment of advanced coronary artery disease. AHA, Orlando, Scientific Sessions, 2009.
98. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K et al. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. J Am Coll Cardiol, 2010; 55: 2710–2716.
99. Chevalier B. CRISTAL: A Prospective Randomized Trial of Sirolimus-Eluting Stents Compared to Balloon Angioplasty for Restenosis of Drug-Eluting Coronary Stents. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
100. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S et al. Drug-eluting versus bare metal stents in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: eight-month follow-up in the Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction (DEDICATION) trial. Circulation, 2008; 118: 1155–1162.
101. Tiera I, Syväne M, Kupari M. Comparison of paclitaxel-eluting with bare metal stents in acute myocardial infarction — the HAAMU-STENT-study. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2006.

102. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1946–1959.
103. van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW et al. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Intervention Study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 618–626.
104. Valgimigli M, Campo G, Percoco G et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA*, 2008; 299: 1788–1799.
105. Di Lorenzo E, De Luca G, Sauro R et al. The PASEO (PaclitAxel or Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty) Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 515–523.
106. Dirksen MT, Vink MA, Suttrop MJ et al. Two year follow-up after primary PCI with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent for acute ST-elevation myocardial infarction (the PASSION trial): a follow-up study. *EuroIntervention*, 2008; 4: 64–70.
107. Lee JH, Kim HS, Lee SW et al. Prospective randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of acute ST-elevation myocardial infarction: PROSIT trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008; 72: 25–32.
108. Menichelli M, Parma A, Pucci E et al. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1924–1930.
109. Díaz de la Llera LS, Ballesteros S, Nevado J et al. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. *Am Heart J*, 2007; 154: 164.e1–164.e6.
110. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA*, 2005; 293: 2109–2117.
111. Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemelä M et al. Titanium-nitride-oxide coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction: a 12-months follow-up report from the TITAX AMI trial. *EuroIntervention*, 2008; 4: 234–241.
112. Spaulding C, Henry P, Teiger E et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1093–1104.
113. Lee CW, Park DW, Lee SH et al. Comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-, sirolimus-, and paclitaxel-eluting stents in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 1370–1376.
114. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP et al. Randomized trial on routine v. provisional T-stenting in the treatment of *de novo* coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2859–2867.
115. Colombo A, Bramucci E, Saccà S et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation*, 2009; 119: 71–78.
116. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ et al. A Randomized Clinical Study Comparing Double Kissing Crush With Provisional Stenting for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions Results From the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 914–920.
117. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006; 114: 1955–1961.
118. Erglis A, Kumsars I, Niemelä M et al. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 27–34.
119. Colombo A, Moses JW, Morice MC et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*, 2004; 109: 1244–1249.
120. de la Cruz KI, Tsai PI, Cohn WE, Cooley DA. Revascularization treatment recommendations based on atherosclerotic disease distribution: coronary artery bypass grafting versus stenting. *Curr Atheroscler Rep*, 2008; 10: 434–437.
121. Boudriot E. Randomized multicenter trial between PCI with sirolimus-eluting stent versus CABG for unprotected left main stenosis. *EuroPCR, Barcelona, Late Breaking Trials*, 2009.
122. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA et al. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1760–1768.
123. Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 538–545.
124. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 961–972.
125. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP et al. Outcomes in patients with *de novo* left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*, 2010; 121: 2645–2653.
126. Serruys PW. SYNTAX at 3 Years: PCI Matches CABG in Left Main Disease. *TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials*, 2010.
127. Park DW, Seung KB, Kim YH et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 117–124.
128. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501–2555.
129. Rubartelli P, Petronio AS, Guiducci V et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stent for treatment of patients with total coronary occlusions: results of the GISSOC II-GISE multicentre randomized trial. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2014–2020.
130. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 2301–2306.
131. Kelbaek H, Helqvist S, Thuesen L et al. Sirolimus versus bare metal stent implantation in patients with total coronary occlusions: subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease (SCANDSTENT) trial. *Am Heart J*, 2006; 152: 882–886.
132. Rahel BM, Laarmann GJ, Kelder JC, Ten Berg JM, Suttrop MJ. Three-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomized comparison of bare-metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries [PRISON] II study). *Am Heart J*, 2009; 157: 149–155.

133. van den Branden BJL. Five-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomised comparison of bare metal stent implantation with Sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. EuroPCR, Paris, Late Breaking Trials, 2010.
134. Lotan C, Almagor Y, Kuiper K, Suttrop MJ, Wijns W. Sirolimus-eluting stent in chronic total occlusion: the SICTO study. *J Interv Cardiol*, 2006; 19: 307–312.
135. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 161–166.
136. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J et al. Immediate and mid-term outcomes of sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusions. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1056–1062.
137. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S et al. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2423–2431.
138. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S et al. Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts: results from the randomized DELAYED RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 261–267.
139. Brilakis ES, Lichtenwalter C, de Lemos JA et al. A randomized controlled trial of a paclitaxel-eluting stent versus a similar bare-metal stent in saphenous vein graft lesions the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 919–928.
140. Chu WW, Rha SW, Kuchulakanti PK et al. Efficacy of sirolimus-eluting stents compared with bare metal stents for saphenous vein graft intervention. *Am J Cardiol*, 2006; 97: 34–37.
141. Ellis SG, Kandzari D, Kereiakes DJ et al. Utility of sirolimus-eluting Cypher stents to reduce 12-month target vessel revascularization in saphenous vein graft stenoses: results of a multicenter 350-patient case-control study. *J Invasive Cardiol*, 2007; 19: 404–409.
142. Wöhrle J, Nusser T, Kestler HA, Kochs M, Hombach V. Comparison of the slow-release polymer-based paclitaxel-eluting Taxus-Express stent with the bare-metal Express stent for saphenous vein graft interventions. *Clin Res Cardiol*, 2007; 96: 70–76.
143. Bansal D, Muppidi R, Singla S et al. Percutaneous intervention on the saphenous vein bypass grafts — long-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008; 71: 58–61.
144. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1190–1197.
145. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*, 2007; 115: 1082–1089.
146. Radke PW, Friese K, Buhr A et al. Comparison of coronary restenosis rates in matched patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 1218–1222.
147. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis — predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J*, 2000; 21: 1739–1749.
148. Kastrati A, Schömig A, Elezi S et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 1428–1436.
149. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 584–589.
150. Chan C, Zambahari R, Kaul U et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting versus bare metal stents in the treatment of diabetic patients with native coronary artery lesions: the DECODE study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008; 72: 591–600.
151. Lee SW, Park SW, Kim YH et al. A randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 727–733.
152. Maresta A, Varani E, Balducci M et al. Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the Italian Multicenter Randomized DESSERT Study). *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1560–1566.
153. Maeng M, Jensen LO, Galloe AM et al. Comparison of the sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting coronary stent in patients with diabetes mellitus: the diabetes and drug-eluting stent (DiabeDES) randomized angiography trial. *Am J Cardiol*, 2009; 103: 345–349.
154. Jensen LO. DiabeDES III Trial: hyperplasia and angiographic late lumen loss after sirolimus eluting and zotarolimus eluting stent implantation in diabetic patients. ESC, Barcelona, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2009.
155. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with *de novo* coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1946–1952.
156. Kirtane AJ, Patel R, O'Shaughnessy C et al. Clinical and angiographic outcomes in diabetics from the ENDEAVOR IV trial: randomized comparison of zotarolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 967–976.
157. Silber S, Herdeg C. Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus: eine kritische Analyse der aktuellen Datenlage aus randomisierten Studien. *Herz*, 2008; 33: 196–205.
158. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS et al. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation*, 2008; 118: 2277–2285.
159. Stettler C, Allemann S, Wandel S et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*, 2008; 337: a1331.
160. Frobert O, Lagerqvist B, Carlsson J et al. Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1660–1667.
161. Kapur A, Hall RJ, Malik IS et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 432–440.
162. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*, 2009; 119: 3198–3206.
163. Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW et al. Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ J*, 2006; 70: 1026–1029.
164. Chen MS, John JM, Chew DP et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*, 2006; 151: 1260–1264.
165. Stone GW, Ellis SG, Colombo A et al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation*, 2007; 115: 2842–2847.
166. Mauri L. ENDEAVOR pooled safety analysis in 1217 patients to 3 years. ACC, Chicago, Late Breaking Trials, 2008.
167. Ong AT, Hoyer A, Aoki J et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 947–953.

168. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1020–1029.
169. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 2007; 115: 2344–2351.
170. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1399–1409.
171. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2584–2591.
172. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 941–946.
173. Wenaweser P, Morger C, Cook S et al. Late and very late stent thrombosis in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 47: 4B.
174. Girod JP, Mulukutla SR, Marroquin OC. Off-label use of stents: bare-metal versus drug-eluting stents. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008; 6: 1095–1106.
175. Serruys P. SPIRIT II — A clinical evaluation of the XIENCE™ V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with *de novo* native coronary artery lesions. Clinical, Angiographic and IVUS 2 year results. ACC, Chicago, Late Breaking Trials, 2008.
176. Stone G. SPIRIT III — A prospective, randomized trial comparing an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: 2-year clinical follow-up. EuroPCR, Barcelona, Late Breaking Trials, 2008.
177. Smits PC. COMPARE: Two-Year Results from a Prospective Randomized Trial of Everolimus-Eluting Stents Compared to Paclitaxel-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
178. Dibra A. Meta-analysis of randomized trials assessing the outcome of patients treated with everolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents. ESC, Stockholm, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2010.
179. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet*, 2007; 369: 667–678.
180. Mishkel GJ, Moore AL, Markwell S, Shelton ME. Correlates of late and very late thrombosis of drug eluting stents. *Am Heart J*, 2008; 156: 141–147.
181. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA*, 2007; 297: 1992–2000.
182. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med*, 2008; 358: 342–352.
183. Kappetein AP. The two-year outcomes of the SYNTAX trial. ESC, Barcelona, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2009.
184. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*, 2009; 30: 2769–2812.
185. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369–2429.
186. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*, 2006; 113: 2803–2809.
187. Airolidi F, Colombo A, Morici N et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*, 2007; 116: 745–754.
188. Schulz S, Schuster T, Mehili J et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4 year period. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2714–2721.
189. Serruys PW, Daemen J. Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation*, 2007; 115: 1433–1439.
190. Park DW, Yun SC, Lee SW et al. Stent thrombosis, clinical events, and influence of prolonged clopidogrel use after placement of drug-eluting stent: data from an observational cohort study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol Interv*, 2008; 1: 494–503.
191. Tanzilli G, Greco C, Pelliccia F et al. Effectiveness of two-year clopidogrel + aspirin in abolishing the risk of very late thrombosis after drug-eluting stent implantation [(from the TYCOON (two-year CLOpidOgreL need) study)]. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 1357–1361.
192. Feres F. Update from ongoing DAPT studies: Brazil OPTIMIZE randomised trial. TCT, San Francisco, Late Breaking Trials, 2009.
193. Byrne RA, Schulz S, Mehili J et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months clopidogrel therapy after implantation of a drug-eluting stent: the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) study. *Am Heart J*, 2009; 157: 620–624.e2.
194. Mauri L. Updates from ongoing DAPT studies: United States: DAPT randomized trial. TCT, San Francisco, Late Breaking Trials, 2009.
195. Van de Werf F. New antithrombotic agents: are they needed and what can they offer to patients with a non-ST-elevation acute coronary syndrome? *Eur Heart J*, 2009; 30: 1695–1702.
196. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001–2015.
197. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045–1057.
198. Schomig A. Ticagrelor — is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med*, 2009; 361: 1108–1111.
199. Cook S, Ladich E, Nakazawa G et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation*, 2009; 120: 391–399.
200. Nordmann AJ, Bucher H, Hengstler P et al. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005313.
201. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents v. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2706–2713.
202. Pocock SJ, Lansky AJ, Mehran R et al. Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 23–32.
203. Daemen J, Simoons ML, Wijns W et al. ESC Forum on Drug Eluting Stents. *Eur Heart J*, 2009; 30: 152–161.